

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

2016-06-03 Nr. (118)AR-491

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

**IMNOVID** (pomalidomidas), 4 mg kietosios kapsulės.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Imnovid kartu su deksametazonu yra skiriamas suaugusių pacientų, sergančių recidyvuojančia ir refrakterine daugine mieloma, kurie prieš tai yra gavę mažiausiai du gydymo kursus (įskaitant gydymą lenalidomidu ir bortezomibu) ir kuriems po paskutinio gydymo nustatytas ligos progresavimas, gydymui.

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

Dauginė mieloma (C90.0).

1.4. Siūlomi apribojimai

Kartu su deksametazonu yra skiriamas suaugusių pacientų, sergančių recidyvuojančia ir refrakterine daugine mieloma, kurie prieš tai yra gavę mažiausiai du gydymo kursus (įskaitant gydymą

lenalidomidu ir bortezomibu) ir kuriems po paskutinio gydymo nustatytas ligos progresavimas, gydymui.

## 2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: imunomoduliuojantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – L04AX06.

#### Veikimo mechanizmas

Pomalidomidas tiesiogiai cidiškai veikia mielomos navikines ląsteles, turi imunomoduliuojamąjį poveikį ir slopina stromos ląstelių dalyvavimą dauginės mielomos navikinių ląstelių augime. Pomalidomidas slopina hemopoetinių navikinių ląstelių proliferaciją ir skatina jų apoptozę. Taip pat pomalidomidas slopina lenalidomidui atsparių dauginės mielomos ląstelių eilių proliferaciją ir sąveikauja su deksametazonu lenalidomidui jautrių ir lenalidomidui atsparių ląstelių eilėse, skatindamas navikinių ląstelių apoptozę. Pomalidomidas skatina T ląstelių ir NK (angl. *Natural Killer*) ląstelių ląstelinį imunitetą bei monocituose slopina prouždegiminių citokinių, pavyzdžiui, TNF- $\alpha$  ir IL-6, gamybą. Pomalidomidas taip pat slopina angiogenezę blokuodamas endotelio ląstelių migravimą ir adheziją.

#### Dozavimas

Rekomenduojama pradinė Imnovid dozė yra 4 mg kartą per parą, vartojama per burną 1-21 pasikartojančio 28 dienų ciklo dienas. Rekomenduojama deksametazono dozė yra 40 mg kartą per parą, vartojama per burną 1, 8, 15 ir 22 kiekvieno 28 dienų gydymo ciklo dienas.

Dozavimą tęsti arba koreguoti reikia atsižvelgiant į klinikinius arba laboratorinius duomenis. Jeigu liga progresuoja, gydymą reikia nutraukti.

### 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 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 patogenezinei gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Pomalidomidas yra nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo).

### 3. Terapinės naudos vertinimas

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

- **MM-003 (2013).** Miguel JS, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 2013; 14 (11): 1055–1066.

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**		
1. MM-003	1			0			1	2

\* Atsakymas taip; \*\* Atsakymas I balu; 0 – nei taip, nei ne.  
 \* Atsakymas taip; \*\* Atsakymas I balu; 0 – nei taip, nei ne.

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

MM-003 – tai atviras, randomizuotas 3 fazės tyrimas, lyginantis pomalidomido ir mažų deksametazono dozių derinio efektyvumą ir saugumą su didelių deksametazono dozių terapija pacientams, sergantiems refrakterine ar recidyvuojančia daugine mieloma, kuriems prieš tai buvo gydyti bortezomibu, ir lenalidomidu.

Į tyrimą buvo įtraukti vyresni nei 18 m. pacientai, kuriems buvo refrakterinė ir recidyvavusi ar refrakterinė liga, kurie gavo bent du ankstesnius nuoseklius bortezomibo ir lenalidomido (vienvienų ar derinyje); gavo adekvačią alkilinančią chemoterapiją (bent 6 gydymo alkilinančiais preparatais ciklus arba liga progresavo po mažiausiai dviejų gydymo alkilinančiais preparatais ciklų, ar buvo gydomi alkilinančiais vaistais persodinant kamienines ląsteles).

Pacientai santykiu 2:1 buvo randomizuoti į pomalidomido ir mažos dozės deksametazono derinio grupę (Pd; n=302) ir didelių dozių deksametazono grupę (D; n= 153). Pd grupės pacientams buvo skiriama pomalidomido 28 dienų ciklais (4 mg/d 1-21 dienomis) ir deksametazono (40 mg/d 1, 8, 15 ir 22 dienomis). D grupės pacientams deksametazono buvo skiriama 28 dienų ciklais (40 mg/d 1-4, 9-12 ir 17-20 dienomis). Gydymas buvo tęsiamas iki ligos progresijos arba netoleruojamo toksiškumo.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresijos (*progression free survival-PFS*). Svarbiausia antrinės vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas, kitos vertinamosios baigtys buvo bendras atsako dažnis, laikas iki progresijos, atsako trukmė ir saugumas ir gyvenimo kokybė.

Tyrimo rezultatai parodė, kad PFS buvo statistiškai patikimai ilgesnis Pd grupėje, lyginant su D grupe: 4 mėn. vs 1,9 mėn. (rizikos santykis 0,48; p<0,0001). Lyginant pacientų Pd ir D pogrupius pagal prieš tai taikytą gydymą, visų Pd pogrupių PFS buvo statistiškai patikimai ilgesnis negu D grupės pogrupių: pacientams, kuriems prieš tai taikytas gydymas lenalidomidu nebuvo veiksmingas, PFS buvo 2 mėn. ilgesnis; pacientams, nejautriems bortezomibui ir lenalidomidui, 1,7 mėn., netoleruojantiems bortezomibo – 2 mėn., prieš tai gydytiems lenalidomidu – 2,7 mėn. ir prieš tai gydytiems bortezomibu PFS buvo 1,9 mėn. ilgesnis.

gydymo kursus (įskaitant gydymą lenalidomidu ir bortezomibu) ir kuriems po paskutinio gydymo nustatytas ligos progresavimas, gydymui.

Remiantis pareiškėjo pateikto klinikinio tyrimo duomenimis pomalidomido ir mažų dozių deksametazono derinys 2 mėn. prailgina išgyvenamumą be ligos progresijos ir 4,6 mėn. prailgina bendrąjį išgyvenamumą lyginant su gydymu vien didelėmis deksametazono dozėmis.

Pomalidomidas gali suteikti pridėtinę terapinę naudą pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui.

Viršininkas



Gintautas Barcys