

## 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

2017-10-12

I 2017-05-10

Nr. (118)AR-  
Nr. (1.2.10.3-  
25)10-4077

### 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

**FARYDAK** (*panobinostatas*), 10, 15, 20 mg kietosios kapsulės.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Panobinostatas, derinyje su bortezomibu ir deksametazonu yra skirtas gydyti pasikartojančia ir/arba gydymui atsparia daugine mieloma sergančius pacientus, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas ne mažiau kaip dviem režimais, įskaitant bortezomibu ir imuninę sistemą moduliuojančių preparatų.

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

Dauginė mieloma, kai nėra duomenų apie remisiją. TLK-10-AM kodas: C90.00

1.4. Siūlomi apribojimai

Nėra.

#### Komentaras:

Pareiškėjas apribojimų nesiūlo, tačiau būtina atsižvelgti į registruotą indikaciją, nes siūloma kompensuoti indikacija yra platesnė.

## 2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė - kiti priešvėžiniai preparatai, ATC kodas – L01XX42.

#### Veikimo mechanizmas

Panobinostatas yra histonų deacetilazės (HDAC) inhibitorius, kurio nanomolinės koncentracijos slopina HDAC fermentinį aktyvumą. HDAC katalizuoja acetilo grupių atskyrimą nuo histonų ir kai kurių ne histonų tipo baltymų lizino grupių. Nuslopinus HDAC aktyvumą, didėja histonų baltymų acetilinimo laipsnis, o šis epigenetinis pokytis sukelia chromatino atsipalaidavimą ir dėl to pasireiškiantį transkripcinį aktyvinimą. In vitro panobinostatas sukėlė acetilintų histonų ir kitų baltymų akumuliaciją, dėl to buvo sustabdomas ląstelės ciklas ir (arba) sukeliama kai kurių transformuotų ląstelių apoptozė. Padidėjęs acetilintų histonų kiekis pastebėtas pelių, kurioms buvo skirta panobinostato, ksenotransplantatuose. Panobinostatui būdingas stipresnis citotoksinis poveikis auglio ląstelėms nei normalioms organizmo ląstelėms.

#### Dozavimas

Rekomenduojama pradinė panobinostato dozė yra 20 mg, vaisto vartojama per burną kartą per parą 1-ąją, 3-iąją, 5-ąją, 8-ąją, 10-ąją ir 12-ąją dienomis 21 dienos trukmės ciklais. Pacientams iš pradžių reikia skirti aštuonis gydymo ciklus. Pacientams, kuriems pasireiškia klinikinė nauda, rekomenduojama tęsti gydymą skiriant papildomus aštuonis ciklus. Viso gydymo trukmė yra iki 16 ciklų (48 savaitių).

### 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 □
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 patogeneziškai gydyti	5 □

2.3. Panobinostatas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu skirta dauginei mielomai gydyti, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami.

## 3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. PANORAMA-1. San-Miguel JF et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet*

*Oncol* 2014;15:1195-1206.

2. PANORAMA 2. Richardson PG et al. PANORAMA 2: panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and bortezomib-refractory myeloma. *The Blood* 2013;122:2331-2337.

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma	
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas			Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
PANORAMA 1	1			1			1	3
PANORAMA 2							1	1

\* Atsakymas taip vertinamas (1 balas) – 0 balai.

\*\* Atsakymas taip vertinamas (1 balas) – 0 balai.

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

#### PANORAMA 1

Tai randomizuotas, placebo kontroliuojamas, dvigubai aklas III fazės klinikinis tyrimas, kuriame buvo lyginamas panobinostato + bortezomibo + deksametazono derinio ir placebo + bortezomibo + deksametazono derinio efektyvumas ir saugumas, skiriant pasikartojančia ir/arba gydymui atsparia daigine mieloma sergantiems pacientams. Pacientai prieš tyrimą buvo gavę 1-3 ankstesnius gydymo kursus.

Pacientai santykiu 1:1 buvo randomizuoti į dvi grupes: 1) panobinostato (panobinostato + bortezomibo + deksametazono) n=387 ir 2) placebo (placebo + bortezomibo + deksametazono) n=381.

Pacientų amžiaus mediana buvo 63 m. (28 – 84 m.); 42,1 % pacientų buvo vyresni > 65 metų. Iš viso 53 % pacientų buvo vyriškosios lyties. Baltaodžiai sudarė 65,0 % tyrime dalyvavusiųjų populiacijos, azijiečiai – 30,2 %, o juodaodžiai – 2,9 %. 93 % pacientų būklė pagal ECOG skalę buvo įvertinta 0-1 balais. Anksčiau skirto gydymo schemų skaičiaus mediana buvo 1,0. Daugiau kaip pusei (57,2 %) pacientų anksčiau buvo atlikta kamieninių ląstelių transplantacija, o 62,8 % pacientų nustatytas recidyvas po anksčiau skirto priešvėžinio gydymo (pvz., po gydymo melfalanu 79,6 %, deksametazonu 81,1 %, talidomidu 51,2 %, ciklofosfamidu 45,3 %, bortezomibu 43,0 %, bortezomibo ir deksametazono deriniu 37,8 %, lenalidomidu 20,4 %). Daugiau kaip trečdaliui (35,8 %) pacientų nustatytas recidyvas ir atsparumas anksčiau skirtam gydymui.

Panobinostato ir placebo grupėse prieš tyrimą pacientai buvo gavę atitinkamai bortezomibo (44% ir 42%), lenalidomido (19% ir 22%), talidomido (53% ir 49%), melfalano (30% ir 27%), ciklofosfamido (47% ir 44%), deksametazono (80% ir 83%), bortezomibo ir imunomoduliuojančio preparato derinio (24% ir 26%), bortezomibo ir deksametazono derinio (38% ir 38%).

Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai kuriems nustatytas pirminis atsparumas ar bortezomibui atspari mieloma; taip pat jei anksčiau taikytas gydymas deacetilazės inhibitoriais; ankstesnis mielomos gydymas mažiau nei prieš 3 savaites iki klinikinio tyrimo pradžios; taikyta biologinė imunoterapija (įskaitant ir monokloninius antikūnius) mažiau nei 4 sav. prieš tyrimo pradžią

Pacientai buvo stratifikuoti pagal ankstesnį bortezomibo naudojimą (taip/ne) [Taip (n = 336 (43,8 %)), Ne (n = 432 (56,3 %))], ir pagal anksčiau skirto gydymo nuo mielomos schemų skaičių [1 ankstesnė schema (n = 352 (45,8 %)), 2-3 ankstesnės schemos (n = 416 (54,2 %))]. Abejose tiriamosiose grupėse demografiniai pacientų duomenys ir pradinės ligos ypatybės buvo panašios.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresijos (angl. *progression free survival* – PFS), apskaičiuotas remiantis modifikuotais Europos kaulų čiulpų transplantacijos grupės (angl. *European Bone Marrow Transplant Group* – mEBMT) kriterijais. Antrinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (angl. *overall survival* – OS). Kitos antrinės vertinamosios baigtys buvo: pacientų dalis, pasiekusi bendrą atsaką; beveik visiškas ar visiškas atsakas; atsako trukmė.

PFS reikšmės mediana buvo, atitinkamai, 11,99 mėn. (95 % PI: 10,33 - 12,94) ir 8,08 mėnesio (95 % PI: 7,56 - 9,23); HR 0,63 (95% PI 0,52-0,76; p<0,0001). OS medianų skirtumas tarp panobinostato ir placebo grupių nebuvo statistiškai reikšmingas, atitinkamai 33,64 mėn. (95% PI 31,34-nepasiektas) ir 30,39 mėn. (95% PI 30,39-nepasiektas); HR 0,87; 95% PI 0,69 – 1,1; p=0,26.

Pacientų, pasiekusių bendrąjį atsaką dalis panobinostato ir placebo grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė ir buvo atitinkamai 235 (60,7%) ir 208 (54,6%), p=0,09. Tačiau pacientų, pasiekusių visišką ar beveik visišką atsaką panobinostato grupėje buvo statistiškai reikšmingai daugiau nei placebo grupėje, atitinkamai 107 (27,6%) ir 60 (15,7%), p=0,00006. Beveik visiško ar visiško atsako laikas panobinostato ir placebo grupėse buvo atitinkamai 13,14 mėn. ir 10,87 mėn.

#### **Komentaras:**

Pateiktame klinikiniam tyrime nėra duomenų apie panobinostato efektyvumą ir saugumą populiacijai, kuriai siūloma kompensuoti vaistinio preparato.

## PANORAMA 2

Tai II fazės atviras vienos grupės klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 55 pacientai, sergantys recidyvavusia ir bortezomibui atsparia daugine mieloma. Tyrime dalyvavo pacientai, kurie prieš tai jau buvo gavę nuo 2 iki 11 gydymo režimų (mediana 4), įskaitant imuninę sistemą moduliuojančius preparatus (lenalidomidas 98,2 %, talidomidas 69,1 %). Daugeliui pacientų anksčiau buvo atlikta transplantacija (63,6 %).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis atsako dažnis (angl. *overall response rate*, ORR) po 8 gydymo ciklų, remiantis mEBMT kriterijais.

Bendrasis atsakas pasireiškė 19 (34,5%) pacientų: (1-am pacientui pasireiškė beveik visiškas atsakas, 18-ai pacientų pasireiškė dalinis atsakas). Minimalus atsakas buvo pasiektas 52,7% pacientų. Išgyvenamumo be ligos progresijos (PFS) mediana buvo 5,4 mėn. Atsaką patyrusiems pacientams, laiko iki atsako pasireiškimo mediana buvo 1,4 mėn., atsako trukmės mediana buvo 6 mėn. OS mediana buvo 17,5 mėnesių.

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

## PANORAMA 1

Rimtos nepageidaujamos reakcijos panobinostato ir placebo grupėse pasireiškė atitinkamai 228 (60%) ir 157 (42%) pacientų. Tyrimo dėl nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo panobinostato ir placebo grupėse nebaigė atitinkamai 138 (36%) ir 77 (20%) pacientų. Tyrimo dėl su gydymu susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo panobinostato grupėje nebaigė daugiau pacientų nei placebo grupėje, atitinkamai 90 (24%) ir 45 (12%) pacientų. 3-4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos panobinostato ir placebo grupėse pasireiškė atitinkamai 364 (96%) ir 310 (82%) pacientų. Dalyvavimą tyrime dėl 3-4 laipsnio nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo nutrakė daugiau pacientų panobinostato grupėje nei placebo, atitinkamai 97 (25%) ir 50 (13%) pacientų. 3-4 laipsnio nehematologinės nepageidaujamos reakcijos (viduriavimas, nuovargis, periferinė neuropatija) buvo dažnesnės panobinostato grupėje nei placebo. 3-4 laipsnio kraujavimas panobinostato grupėje pasireiškė dažniau nei placebo, atitinkamai 16 (4%) ir 9 (2%).

Gydymo metu panobinostato ir placebo grupėse atitinkamai mirė 30 (8%) pacientų ir 18 (5%) pacientų.

## PANORAMA 2

Dažniausios 3-4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo trombocitopenija (63,6%), nuovargis (20%), viduriavimas (20%), anemija (14,5%), neutropenija (14,5%) ir pneumonija (14,5%). Sunkių nepageidaujamų reakcijų patyrė 37 (67,3%) pacientai. Gydymo metu periferinė neuropatija pasireiškė 27,3% ir daugiausia buvo lengvo laipsnio, buvo pranešta tik apie vieną 3-4 laipsnio nepageidaujamą reakciją.

### 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 preparatu, 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 sukeltas 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.).

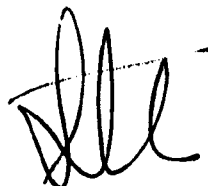
## 4. Išvada

Terapinė vertė balais – nenustatyta

Panobinostatas yra priešvėžinis preparatas, derinyje su bortezomibu ir deksametazonu skirtas gydyti pasikartojančia ir/arba gydymui atsparia daugine mieloma sergančius pacientus, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas ne mažiau kaip dviem režimais, įskaitant bortezomibu ir imuninę sistemą moduliuojančiu preparatu.

Prašoma kompensuoti indikacija yra per plati, todėl vertinta tik registruotos indikacijos apimtyje. Vertinimui buvo pateikti dviejų klinikinių tyrimų (PANORAMA 1 ir PANORAMA 2) duomenys. Pateiktuose tyrimuose nėra duomenų apie panobinostato efektyvumą ir saugumą populiacijai, kuriai siūloma kompensuoti vaistinio preparato. Pareiškėjas turėtų pateikti trūkstamus duomenis apie panobinostato efektyvumą, saugumą ir įtaką gyvenimo kokybei skiriant pacientų populiacijai, kuriai siūloma kompensuoti.

Viršininko pavaduotojas,  
laikinais vykdantis viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas





GAUTA  
30 12 09 d. Nr. 11.10/1R-0348

**LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS  
FARMACIJOS DEPARTAMENTAS**

Biudžetinė įstaiga, Vilniaus g. 33, LT-01506 Vilnius, tel. (8 5) 266 1400.  
faks. (8 5) 266 1402, el. p. [ministerija@sam.lt](mailto:ministerija@sam.lt), <http://www.sam.lt>.  
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 188603472

Valstybinei ligonių kasai prie SAM  
Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie SAM †

2017-05-10 Nr. (1.2.10.3-25)10-4672

**DĖL GAUTOS PARAIŠKOS TEIKIMO**

Vadovaudamiesi Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo, patvirtinto Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. 159 „Dėl Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ 9.2 punktu, siunčiame 2017 m. gegužės 8 d. gautą Novartis Pharma Services Inc. atstovybės Lietuvoje paraišką įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistų joms gydyti sąrašą (A sąrašą) vaistinį preparatą *Panobinostatum (Farydak)*, skirtą dauginėi mielomai (TIK-AM-10 kodas C90.0) gydyti.

PRIDEDAMA. 1 byla.

Direktorė

Gita Krukiene

Jolita Tomaševič, tel. (8 5) 219 3334, el. p. [jolita.tomasevic@sam.lt](mailto:jolita.tomasevic@sam.lt)

**Atkurtai  
Lietuvai**

