



PAŠTU NEBUS SIUNČIAMA
VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS



2018-05-30 Nr. 11181 LR-1608

Kopija:
Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos
priemonių kompensavimo komisijai

I 2017-11-28 Nr. (1.2.10.3-25)10-9552

DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS VAISTINIAM PREPARATUI FARYDAK (PANOBINOSTATAS)

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo “Novartis Pharma Services Inc” atstovybės Lietuvoje (toliau Pareiškėjas) 2017 m. lapkričio 28 d. raštą dėl vaistinio preparato panobinostato (*Farydak*) terapinės vertės, skiriant dauginės mielomos (TLK-AM-10 C90.0) gydymui.

Pirminės paraiškos metu, panobinostato terapinė vertė nebuvo nustatyta, nes prašoma kompensuoti indikacija buvo per plati bei nebuvo duomenų apie panobinostato efektyvumą ir saugumą populiacijai, kuriai buvo siūloma kompensuoti vaistinio preparato. Panobinostato naujoviškumas įvertintas kaip nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu ligai, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami (4 balai).

Pareiškėjas pateikė raštą (1 psl.), kuriame patikslino siūlomą skyrimo sąlygą ir prašė pakartotinai įvertinti panobinostato efektyvumą ir saugumą remiantis paraiškoje pateiktų klinikinių tyrimų (PANORAMA1 ir PANORAMA-2) rezultatais. Papildomų duomenų Pareiškėjas nepateikė.

Registruota panobinostato indikacija:

- *Farydak*, 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 gydymą bortezomibu ir imuninę sistemą moduliuojančiu preparatu.

Pareiškėjo siūloma skyrimo sąlyga:

- Pacientams, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas ne mažiau kaip dviem režimais, įskaitant gydymą bortezomibu ir imuninę sistemą moduliuojančiu preparatu.

Toliau pateikiamas terapinės naudos įvertinimas, vadovaujantis PANORAMA-1 ir PANORAMA-2 klinikinių tyrimų rezultatais.

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 daugine 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 metai (28 - 84 metų) ; 42,1 % pacientų buvo vyresnis kaip 65 metų. Iš viso 53,0 % pacientų buvo vyriškosios lyties. Baltodžiai 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%).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenimo be ligos progresavimo (angl. *progression free survival*, PFS) rodiklis, apskaičiuotas remiantis modifikuotais Europos kaulų čiulpų transplantacijos grupės (angl. *European Bone Marrow Transplant Group – mEBMT*) kriterijais ir įvertintas tyrėjo. Bendroje pacientų populiacijoje IBLP rodiklis, apskaičiuotas remiantis išsamia analize, buvo statistiškai reikšmingai skirtingas lyginant tiriamąsias grupes (stratifikuoto *Log-rank* testo $p < 0,0001$, o apskaičiuotasis rizikos sumažėjimas buvo 37 % panobinostato + bortezomibo + deksametazono vartojusiųjų grupėje, palyginus su placebo + bortezomibo + deksametazono grupe (Rizikos santykis – 0,63 (95 % PI: 0,52, 0,76)). IBLP reikšmės mediana (95 % PI) buvo, atitinkamai, 12,0 mėnesių (10,3, 12,9) ir 8,1 mėnesio (7,6, 9,2).

Svarbiausioji antrinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenimas (angl. *overall survival*, OS). OS nebuvo statistiškai reikšmingai skirtingas lyginant dvi tiriamąsias grupes. BI rodiklio mediana buvo 40,3 mėnesių panobinostato + bortezomibo + deksametazono vartojusiųjų grupėje ir 35,8 mėnesių placebo + bortezomibo + deksametazono grupėje (Rizikos santykis – 0,94 (95 % PI: 0,78, 1,14)).

Pirminio vertinimo metu įvertintame PANORAMA-1 klinikiniame tyrime pogrupį, kuriam siūloma kompensuoti panobinostato, sudarė **147 pacientai**: *Farydak* (panobinostato + bortezomibo + deksametazono) buvo skiriama 73 pacientams, placebo (placebo + bortezomibo + deksametazono) buvo skiriama 74 pacientams. Šiame pogrupyje, panobinostatas prailgino išgyvenamumą be ligos progresijos (ang. *progression free survival*, PFS) 7,8 mėn. ir sumažino reliatyvią ligos progresavimo ar mirties riziką 53%; HR 0,47 (1 lentelė). Tačiau statistiškai reikšmingo bendrojo išgyvenamumo prailgėjimo nebuvo. Bendrasis atsako dažnis buvo 59 % *Farydak* vartojusiųjų grupėje ir 39 % placebo grupėje. Atsako dažniai apibendrinti 2 lentelėje.

1 lentelė: Išgyvenimas be ligos progresavimo (PFS) pacientams, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas ne mažiau kaip dviem režimais, įskaitant bortezomibu ir imunomoduliuojančiuoju preparatu

	Farydak bortezomibas ir deksametazonas N=73	Placebas bortezomibas ir deksametazonas N=74
Išgyvenimas be ligos progresavimo		
Mediana, mėn. [95 % PI]	12,5 [7,26, 14,03]	4,7 [3,71, 6,05]
Rizikos santykis [95 % PI] ¹		0,47 (0,31, 0,72)

¹ Rizikos santykis apskaičiuojamas remiantis stratifikuotu Cox modeliu.

2 lentelė: Atsako dažniai daugine mieloma sergantiems pacientams, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas ne mažiau kaip dviem režimais, įskaitant bortezomibu ir imunomoduliuojančiuoju preparatu

	Farydak bortezomibas ir deksametazonas N=73	Placebas bortezomibas ir deksametazonas N=74
Bendrasis atsakas [95 % PI]	43 (59%) (46,8, 70,3)	29 (39%) (28, 51,2)
Visiškas atsakas	6 (8%)	0
Beveik visiškas atsakas	10 (14%)	6 (8%)
Dalinis atsakas	27 (37%)	23 (31%)

Bendroje PANORAMA-1 tyrimo populiacijoje (n=768) daugiau nepageidaujamų reakcijų pasireiškė *Farydak* grupėje. Rimtos nepageidaujamos reakcijos *Farydak* ir placebo grupėse pasireiškė atitinkamai 228 (60%) ir 157 (42%) pacientų. Tyrimo dėl su gydymu susijusių nepageidaujamų reakcijų nebaigė daugiau pacientų *Farydak* grupėje palyginus su placebo, atitinkamai 90 (24%) ir 45 (12%). Dalyvavimą tyrime dėl pasireiškusių 3-4 laipsnio nepageidaujamų reakcijų nutraukė daugiau pacientų *Farydak* grupėje nei placebo, atitinkamai 97 (25%) ir 50 (13%). Dažniausios su gydymu susijusios 3-4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos *Farydak* ir placebo grupėse atitinkamai buvo trombocitopenija (44% ir 18%), viduriavimas (19% ir 6.1%), neutropenija (17% ir 4.8%), nuovargis (15% ir 7.7%), limfopenija (8.1% ir 3.4%), anemija (7.9% ir 6.9%), hipokalemija (7.9% ir 1.1%), leukopenija (5.5% ir 2.1%) ir astenija (5.5% ir 1.3%). Europos vaistų agentūra pažymėjo, kad tai nesukelia reikšmingų saugumo profilio skirtumų tarp grupių lyginant bendroje tyrimo populiacijoje ir pogrupyje, kuriam Pareiškėjas siūlo kompensuoti vaisto.

PANORAMA-2 buvo 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 gydymorežimų (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 ciklą, remiantis mEBMT kriterijais.

Bendrasis atsakas pasireiškė 19 (34,5 %) pacientų. 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 mėn.

Pacientams, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas ne mažiau kaip dviem režimais, įskaitant gydymą bortezomibu ir imuninę sistemą moduliuojančiu preparatu, panobinostatas prailgino išgyvenamumą be ligos progresijos (ang. *progression free survival*, PFS) 7,8 mėn. ir sumažino reliatyvią ligos progresavimo ar mirties riziką 53%; HR 0,47. Tačiau statistškai reikšmingo bendrojo išgyvenamumo prailgėjimo nebuvo. Panobinostatas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu ligai, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami bei

suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda. (4+6=10).

Žemiau lentelėje pateikiami kitų šalių agentūrų vertinimai:

SMC (Škotija)	<p>Panobinostat (<i>Farydak</i>) is accepted for use within NHS Scotland.</p> <p>In patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma, panobinostat in combination with bortezomib plus dexamethasone was associated with a significant benefit in progression-free survival (PFS) compared with bortezomib plus dexamethasone. The treatment effect of the panobinostat containing regimen on PFS was greater in the subgroup of patients' representative of the licensed indication.</p> <p>Panobinostat has a novel mechanism of action, the first in a new class of medicines licensed for multiple myeloma. Panobinostat was designated an orphan medicine for the treatment of multiple myeloma in 2012.</p> <p>Despite the significant extension in PFS, this did not translate to a statistically significant benefit in overall survival in the full study population. This may be due to an imbalance in subsequent treatment (38% of patients in the panobinostat group and 49% in the placebo group received post-study therapy) and should be considered in light of the long post progression survival observed in the study.</p> <p><...> on-treatment HRQoL was poorer in panobinostat treated patients compared with control. The difference between groups exceeded the minimum clinically significant difference for global health status.</p> <p>The panobinostat regimen is associated with significant toxicity; almost all patients had a grade 3 or 4 AE, approximately 90% requiring dose interruption or adjustment. Important AEs include thrombocytopenia with associated haemorrhage (one third of patients required at least one platelet infusion), neutropenia, severe infections (grade 3 or 4 in one fifth of patients), and diarrhoea.</p> <p>https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/panobinostat-farydak-fullsubmission-112216/</p>
HAS (Prancūzija)	<p>No clinical added value in the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma who have already received at least 2 lines of treatment including bortezomib and an immunomodulatory agent.</p> <p>Its efficacy on the overall response rate, evaluated from noncomparative data, was modest after 8 cycles of treatment. It is intended as a backup therapy. The toxicity of the combination of panobinostat with bortezomib and with dexamethasone, especially gastrointestinal and haematological, is significant.</p> <p>Role of the medicinal product in the therapeutic strategy:</p> <p>Given the lack of solid efficacy data and considering its significant toxicity, FARYDAK, in combination with bortezomib and dexamethasone, is a last resort treatment, in patients with relapsed and/or refractory myeloma, who have already received 2 prior lines of treatment including bortezomib and an immunomodulatory agent.</p> <p>https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/farydak_summary_ct14710.pdf</p>
NICE (Jungtinė Karalystė)	<p>Panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone is recommended within its marketing authorisation as an option for treating multiple myeloma, that is, for 'adult patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma who have received at least 2 prior regimens including bortezomib and an immunomodulatory agent' when the company provides panobinostat with the discount agreed in the patient access scheme.</p>

	<p>The Committee accepted that the results from the PANORAMA-1 trial used in the post hoc subgroup analysis demonstrated that panobinostat plus bortezomib and dexamethasone was clinically more effective than bortezomib plus dexamethasone based on the interim and final overall survival data.</p> <p>The Committee heard from the clinical and patient experts that panobinostat may provide an additional treatment option for patients because of its different mode of action when compared with existing treatments but did not considered it a step-change in treatment.</p> <p>Adverse reactions: the Committee concluded that although there were some adverse events associated with panobinostat plus bortezomib and dexamethasone treatment, they were manageable in clinical practice.</p> <p>The Committee noted that only a subset of the trial population matched the population for which panobinostat had received its marketing authorisation and that this subgroup analysis was not prespecified.</p> <p>https://www.nice.org.uk/guidance/ta380</p>
IQWiG (Vokietija)	<p>Orfaninis vaistinis preparatas, terapinė nauda nevertinama.</p> <p>In accordance with § 35a (para. 1, sentence 10) Social Code Book V, the added medical benefit of orphan drugs is deemed as proven by the fact that they have been approved. For the Panobinostat report commissioned by the Federal Joint Committee (G-BA), IQWiG therefore solely assesses the information on patient numbers and costs in the pharmaceutical company's dossier.</p> <p>After completion of the assessment by IQWiG the Federal Joint Committee (G-BA) conducts a commenting procedure. The resolution on the extent of added benefit is passed by the G-BA after the hearing. Further information and the decision on the early benefit assessment can be found on the relevant page of the G-BA website.</p> <p>https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/health-economic/g15-10-panobinostat-assessment-according-to-35a-para-1-sentence-10-social-code-book-v.7073.html#overview</p>
TLV (Švedija)	<p>Vertinimo nepateikta.</p> <p>https://www.tlv.se/ovriga-sidor/sok.html?query=panobinostat&submitButton=S%C3%B6k</p>
CADTH (Kanada)	<p>Nevertinta.</p> <p>https://www.cadth.ca/search?keywords=panobinostat</p>

Viršininkas


 Gintautas Barcys
