

Sveikatos apsaugos ministerijoje
G A U T A
2015-10-30
Nr. 9-24918

PAŠTU NEBUS SIUNČIAMA



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos 2015-10-29 Nr. (118) VRK-
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių kompensavimo komisijai I Nr. 364

**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 dauginė 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 dauginė mieloma, kurie prieš tai yra gavę mažiausiai du gydymo kursus (įskaitant gydymą

Valstybės biudžetinė įstaiga, Žirmūnų g. 139A, LT-09120 Vilnius,
tel. (8 5) 263 9264, faks. (8 5) 263 9265, el. p. vvkt@vvkt.lt
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 191351864

lenalidomidu ir bortezumibu) 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- α 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 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. Šiuo metu yra svarstoma talidomido ir lenalidomido paraiška dauginei mielomai gydyti. Kadangi pomalidomidas gali būti skiriamas tik po lenalidomido, jo paraiška turėtų būti svarstoma tik įtraukus pastarąjį į kompensuojamųjų vaistų sąrašą.

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

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

- MM-003

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 dauginė mieloma, kuriems prieš tai buvo taikyti chemoterapija ir bortezomibu, ir lenalidomidu. Pacientai buvo 2:1 santykiu randomizuoti į dvi grupes: geriamojo pomalidomido + geriamojo mažų deksametazono dozių derinio (P+D; n=302) ir didelių dozių geriamas deksametazono (D; n= 153). P+D grupėje pomalidomido buvo skiriama 28 dienų ciklu: 4mg/d 1-21 dienomis; deksametazono buvo skiriama 40mg/d 1, 8, 15 ir 22 dienomis; D grupėje deksametazono buvo skiriama 1-4, 9-12 ir 17-20 dienomis. Gydytas buvo tęsiamas iki ligos progresijos arba netoleruojamo toksiškumo. Tyrime dalyvavo vyresni nei 18 m. pacientai, kuriems prieš tai taikyta chemoterapija nebuvo veiksminga, kurie gavo bent 6 gydymo alkilinančiais preparatais ciklus; liga progresavo po mažiausiai dviejų gydymo alkilinančiais preparatais ciklų ar buvo gydomi alkilinančiais preparatais persodinant kamienines ląsteles. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresijos (*progression free survival-PFS*). Antrinės vertinamosios baigtys buvo bendras išgyvenamumas, laikas iki ligos progresijos. Tyrimo rezultatai parodė, kad PFS buvo statistiškai patikimai ilgesnis P+D grupėje, lyginant su D grupe: 4 mėn. vs 1,9 mėn. (rizikos santykis 0,48; p<0,0001). Lyginant pacientų P+D ir D pogrupius pagal prieš tai taikytą gydymą, visose P+D pogrupiuose PFS buvo statistiškai patikimai ilgesnis negu D pacientų pogrupiuose: pacientams, kuriems prieš tai taikytas gydymas lenalidomidu nebuvo veiksmingas, PFS buvo 2 mėn. ilgesnis; pacientams, neįtrauktiems 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. P+D grupėje bendras išgyvenamumas buvo ilgesnis: 12,7 mėn. (95 % PI 10,4-15,5 mėn.) vs 8,1 mėn. (95 % PI 6,9-10,8 mėn.); rizikos santykis 0,74 (95 % PI 0,56-0,97); p=0,0285. Lyginant pogrupius,

bendrasis išgyvenamumas buvo statistiškai patikimai ilgesnis tik dviejose P+D pogrupiuose: lenalidomidui neįautriems - 4,7 mėn. ilgesnis; prieš tai gydytiems lenalidomidu - 5 mėn. ilgesnis. Laikas iki progresijos buvo ilgesnis P+D grupėje lyginant su D grupe: 4,7 mėn. (95 % PI 4-6 mėn.) vs 2,1 mėn. (95 % PI 1,9-2,5 mėn.); rizikos santykis 0,46 (95 % PI 0,36-0,59 mėn.), $p < 0,0001$.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

- MM-003

Dėl nepageidaujamų reakcijų, susijusių su taikyta terapija, gydymą nutraukė 4% P+D grupės ir 6% D grupės asmenų. Dažniausios 3-4 laipsnio nepageidaujamos hematologinės reakcijos P+D ir D grupėse atitinkamai buvo neutropenija (48% vs 16%), anemija (33% vs 37%) ir trombocitopenija (22% vs 26%). Febrili neutropenija P+D grupėje pasitaikė dažniau: 10%, vs <1%. Rimtos nepageidaujamos reakcijos (5 laipsnio, lemiančios ligonio hospitalizavimą arba sukeliančios neįgalumą) P+D grupėje pasitaikė 61% pacientų, lyginant su 53% D grupėje. P+D grupėje mirė 48% pacientų, D grupėje 53%. Dažniausia mirties priežastis buvo dauginės mielomos progresavimas: 68% D+L ir 64% D grupėje. Kita dažniausia mirties priežastis buvo infekcijos. Nors neutropenija dažniau pasitaikė D+L grupėje, mirčių dėl infekcijos D+L grupėje buvo mažiau: 10% vs 19%.

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, 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 sukeliamas 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.).

1. Išvada

Terapinė vertė gali būti nustatoma tik įtraukus lenalidomidą į kompensuojamų vaistų sąrašą.

Innovid veikioji medžiaga pomalidomidas, kartu su deksametazonu yra skirtas 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.

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 yra trečios eilės vaistas dauginai mielomai gydyti. Jis turi būti skiriamas po gydymo bortezomibu ir lenalidomidu. Todėl jo kompensavimas turėtų būti svarstomas tik įtraukus lenalidomidą į kompensuojamųjų vaistų sąrašą.

Bendradarbiavimo su Europos vaistų agentūra
ir tarptautinių ryšių skyriaus vedėja,
laikintai vykdanti viršininko funkcijas

Jolanta Gulbinovič