



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

2019-04-19 Nr. (128) BIR-1189

UAB „Takeda“  
El. paštas: lt-info@takeda.com

Kopija:

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

Nr.

| 2019-02-18

Nr.(10.3.2.1-  
25)10-1169

**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

**NINLARO** (iksazomibas) yra kietosios kapsulės. Vaistinio preparato stiprumai:

- NINLARO 2,3 mg kietosios kapsulės. Kiekvienoje kapsulėje yra 2,3 mg iksazomibo (3,3 mg iksazomibo citrato pavidalu);
- NINLARO 3 mg kietosios kapsulės. Kiekvienoje kapsulėje yra 3 mg iksazomibo (4,3 mg iksazomibo citrato pavidalu);
- NINLARO 4 mg kietosios kapsulės. Kiekvienoje kapsulėje yra 4 mg iksazomibo (5,7 mg iksazomibo citrato pavidalu).

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

NINLARO derinys su lenalidomidu ir deksametazonu skiriamas gydyti daugine mieloma sergančius suaugusius pacientus, kuriems jau buvo skirtas bent vienas ankstesnis gydymo kursas.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai - C90.0)

- Iksazomibo derinys su lenalidomidu ir deksametazonu skiriamas gydyti daugine mieloma sergančius suaugusius pacientus, kuriems jau buvo skirtas bent vienas ankstesnis gydymo kursas.

- Iksazomibo derinys su lenalidomidu ir deksametazonu skiriamas gydyti aukštos citogenetinės rizikos [del(17p), t(4;14) arba t(14;16)] daugine mieloma sergančius suaugusius pacientus, kuriems jau buvo skirtas bent vienas ankstesnis gydymo kursas.

#### 1.4. Siūlomi apribojimai:

Siūlomi apribojimai atitinka registruotas terapines indikacijas.

## 2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: antinavikiniai vaistiniai preparatai, kiti antinavikiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – L01XX50

Veikimo mechanizmas: vaistas pirmtakas iksazomibo citratas – tai medžiaga, kuri fiziologinėmis sąlygomis greitai hidrolizuojasi į biologiškai veiklią formą iksazomibą. Iksazomibas – tai per burną vartojamas labai selektyvus ir grįžtamojo poveikio proteasomų inhibitorius. Iksazomibas pirmiausia prisijungia ir slopina 20S proteasomų beta 5 subvieneto į chimotripsiną panašų veikimą. In vitro iksazomibas sužadina įvairių tipų navikų ląstelių apoptozę. In vitro nustatytas iksazomibo citotoksinis poveikis mielomos ląstelėms iš pacientų, patyrusių atkrytį po kelių ankstesnių gydymo kursų, įskaitant gydymą bortezomibu, lenalidomidu ir deksametazonu. Nustatytas sinerginis citotoksinis iksazomibo ir lenalidomido poveikis dauginės mielomos ląstelių linijoms. In vivo nustatytas iksazomibo antinavikinis veikimas naudojant įvairių navikų ksenotransplantatų modelius, įskaitant dauginės mielomos modelius.

#### Dozavimas

Rekomenduojama pradinė iksazomibas dozė – 4 mg vieną kartą per savaitę vartojant per burną, kai vaistinio preparato skiriama 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją 28 parų trukmės gydymo ciklo dienomis.

Rekomenduojama pradinė lenalidomido dozė – 25 mg, kai vaistinio preparato skiriama kasdien nuo 1-osios iki 21-osios 28 parų trukmės gydymo ciklo dienos. Rekomenduojama pradinė deksametazono dozė – 40 mg, kai vaistinio preparato skiriama 1-ąją, 8-ąją, 15-ąją ir 22-ąją 28 parų trukmės gydymo ciklo dienomis.

**Dozavimo grafikas: iksazomibas vartojamas su lenalidomidu ir deksametazonu**

28 parų trukmės ciklas (4 savaitių ciklas)								
	1-oji savaitė		2-oji savaitė		3-loji savaitė		4-oji savaitė	
	1-oji diena	Nuo 2-osios iki 7-osios dienos	8-oji diena	Nuo 9-osios iki 14-osios dienos	15-oji diena	Nuo 16-osios iki 21-osios dienos	22-oji diena	Nuo 23-osios iki 28-osios dienos
<b>Iksazomibas</b>	✓		✓		✓			
<b>Lenalidomidas</b>	✓	✓ kasdien	✓	✓ kasdien	✓	✓ kasdien		
<b>Deksametazonas</b>	✓		✓		✓		✓	

✓ = vartojamas vaistinis preparatas

Papildomos informacijos apie lenalidomidą ir deksametazoną žr. šių vaistinių preparatų charakteristikų santraukose (PCS).

\*Aukšta citogenetinė rizika apibrėžiama kaip delecija (17p), t(4;14) arba t(14;16)

## 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 patogeneziskai gydyti	5 □

2.3. Iksazomibas (ATC kodas – L01XX50) - nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo). Iksazomibas skirtas derinyje su lenalidomidu ir deksametazonu daugine mieloma sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems jau buvo skirtas bent vienas ankstesnis gydymo kursas arba skiriamas derinyje su lenalidomidu ir deksametazonu gydyti aukštos citogenetinės rizikos [del(17p), t(4;14) arba t(14;16)] daugine mieloma sergančius suaugusius pacientus, kuriems jau buvo skirtas bent vienas ankstesnis gydymo kursas. Šiai ligai vaistiniai preparatai jau kompensuojami:

- Lenalidomidas (A sąrašas, ATC kodas - L04AX04). Skiriamas daugine mieloma sergantiems pacientams, kuriems yra atkrytis arba atsparumas vaistiniam preparatui bortezomibui ir kuriems yra diagnozuota 2, 3 ar 4 laipsnio neuropatija;
- Bortezomibas (C sąrašas, ATC kodas - L01XX32 antinavikiniai vaistiniai preparatai - proteosomos inhibitoriai) daugybinei mielomai gydyti). Gydymą pradėti ir tęsti gali tik gydytojas hematologas.

## 3. Terapinės naudos vertinimas

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

- *Moreau, Philippe, et al. "Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma." New England Journal of Medicine 374.17 (2016): 1621-1634. (Tourmaline-MM1)*

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**		
<i>Tourmaline-MM1</i>	1	1		1			1	4

\*Atsakymai pateikti tik 1 balu, tyrimas atitinka kriterijus, jei yra 1 balas, netinkamas, jei 0 balai.

\*Aukšta citogenetinė rizika apibrėžiama kaip delecija (17p), t(4;14) arba t(14;16)

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

*Tourmaline-MM1* – tai daugiacentris, dvigubai maskuotas, placebo kontroliuojamas, randomizuotas santykiu 1:1 3 fazės klinikinis tyrimas, kurio metu buvo vertinama iksazomibo (n=360) veiksmingumas ir saugumas lyginant placebo (n=362). Tyrime dalyvavo  $\geq 18$  m. pacientai, sergantys gydymui atsparia daugine mieloma ir/arba patyrę šios ligos atkrytį, kuriems anksčiau buvo taikyta ne daugiau kaip trys skirtingi gydymo kursai. Fizinė būklė pagal ECOG kriterijus buvo įvertinta 0 – 2 balu. Į tyrimą neįtraukti pacientai, kuriems nustatyta skausminė periferinė 1-o laipsnio neuropatija, arba 2-o ar didesnio laipsnio periferinė neuropatija, sergantys gydymui lenalidomidu ar proteosomų inhibitoriais atsparia daugine mieloma. Iš viso į *Tourmaline-MM1* tyrimą įtraukti 722 vyresnis nei 18 m. amžiaus pacientas. Pacientai atsitiktine tvarka (santykiu 1:1) suskirstyti į grupes: 360 – į iksazomibo derinyje su lenalidomido ir deksametazono (ILd) grupę ir 362 – į placebo derinyje su lenalidomidu ir deksametazonu (pLd) grupę.

Randomizacija taip pat buvo stratifikuota pagal tai, kiek skirtingų terapijų prieš tai gavo į tyrimą įtraukti pacientai (1 ar 2 vs. 3), ankstesnį gydymą proteosomų inhibitoriais (gydyti vs. negydyti) ir ligos stadiją, nustatytą pagal tarptautinę mielominės ligos stadijos sistemą (angl. *Multiple Myeloma International Staging System* – ISS) – I st. arba II st. vs. III st., kur didesnė stadija rodo labiau pažengusią ligą. Tyrimo metu ILd grupei buvo skiriama iksazomibas 4 mg per os 1, 8 ir 15 dienomis, 28 dienų ciklais, iki 17-os ciklą; n = 360; taip pat papildomai buvo skiriama per os 25 mg lenalidomido (1 – 21 kiekvieno ciklo dienomis) ir 40 mg deksametazono (1, 8, 15 ir 22 kiekvieno ciklo dienomis). pLd grupei buvo skiriama placebo 1, 8 ir 15 dienomis, 28 dienų ciklais, iki 17-os ciklą; n = 362; taip pat papildomai buvo skiriama per os 25 mg lenalidomidas (1 – 21 kiekvieno ciklo dienomis) ir 40 mg deksametazonas (1, 8, 15 ir 22 kiekvieno ciklo dienomis). Toks gydymas buvo tęsiamas iki ligos progresavimo arba dėl galimų nepriimtino toksiškumo reakcijų. Vaistų dozių mažinimas dėl toksiškumo buvo leidžiamas ir buvo atliekamas remiantis tyrimo protokolu arba vaistų charakteristikų santrauka.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (angl. *progression-free survival* - PFS) – laikas nuo randomizavimo datos iki pirmo dokumentuoto ligos progresavimo arba mirties nuo bet kokios priežasties datos.

Antrinės vertinamosios baigtys buvo bendras išgyvenamumas (angl. *overall survival* - OS) ITT populiacijoje ir bendras pacientų, kuriems nustatyta 17p chromosomos delecija (del(17p)), išgyvenamumas. Kitos antrinės baigtys – bendras atsako dažnis; visiško atsako dažnis kartu su labai geru daliniu atsaku; atsako trukmė; laikas iki ligos progresavimo; visuminės sveikatos būklės (angl. *global health status*) pokyčiai ir saugumas.

Tiek ILd gr., tiek pLd gr. į tyrimą įtrauktų pacientų charakteristikos buvo gana homogeniškos. Tiriamųjų amžiaus mediana abiejose gr. buvo 66 metai, tyrėjo pasirinkto gydymo gr. 61 metai. Pradinė fizinė būklė pagal ECOG kriterijus buvo 0 balų (51 % ILd gr. vs. 47 % pLd gr.), 1 balas (44 % vs. 46 %, atitinkamai) ir 2 balai (5 % vs. 7 %, atitinkamai). Pagal tarptautinę ligų stadijų sistemą ISS I ligos stadija buvo (63 % ILd gr. vs. 64 % pLd gr.), III st. – 12 % abiejose gr. Laiko mediana (mėn.), nuo kada liga buvo diagnozuota iki patekimo į tyrimą ILd gr. buvo 44,2 mėn., pLd gr. – 42,2 mėn. Anksčiau prieš tyrimą taikyta kita 1 gydymo terapija ILd gr. buvo 62 % pacientų, pLd gr. – 60 %. 3 skirtingo gydymo terapijos ILd gr. buvo taikytos 11 % pacientų, pLd gr. – 9 %. Pacientai, kuriems prieš tyrimą buvo taikyta kamieninių ląstelių transplantacija ILd gr. buvo 59 %, pLd – 55%. Prieš tyrimą taikyta ankstesnė proteosomų inhibitorių terapija ILd gr. buvo taikyta 249 pacientams iš 360 (arba 69 % pacientams; arba 69 % gavo bortezomibą, < 1 % gavo karfilzomibą), pLd gr. ankstesnė proteosomų inhibitorių terapija buvo taikyta 253 pacientams iš 362 (arba 70 % pacientų

\*Aukšta citogenetinė rizika apibūrinama kaip delecija (17p), t(4;14) arba t(14;16)

(69 % gavo bortezomibą, 1 % gavo karfilzomibą). Aukštos rizikos citogenetinės anomalijos buvo nustatyta 21 % ILd gr. pacientui ir 17 % pLd gr. pacientų\*.

Rezultatai (remiantis 2014 spalio 30 d. duomenimis). Nustatyta pacientų stebėjimo ir duomenų vertinimo (angl. *follow-up*) mediana ILd gr. buvo 14,8 mėn., pLd gr. 14,6 mėn. Nustatyta, jog ikfazomibo derinys su lenalidomidu ir deksametazonu statistiškai reikšmingai prailgina išgyvenamumą be ligos progresavimo (PFS) lyginant su placebo, lenalidomido ir deksametazono deriniu nestratifikuotose pacientų grupėse: PFS ILd gr. buvo 20,6 mėn. ir 14,7 mėn. pLd gr., ligos progresavimo ar mirties rizikos santykis buvo 0,74; 95% PI 0,59 – 0,94;  $p = 0,01$ . Gautas statistiškai reikšmingas PFS bendrose aukštos citogenetinės rizikos grupėse pacientams ILd gr. lyginant su pLd gr.: 21,4 mėn. vs. 9,7 mėn., RS 0,543; 95% PI 0,321 – 0,918;  $p = 0,021$ . Tačiau atlikus stratifikaciją pagal chromosomų delecijos ir translokacijos vietas, statistiškai reikšmingai geresnio PFS pacientams nustatyta nebuvo: pacientų, turinčių del(17p) (36 – ILd gr. ir 33 – pLd gr.) mediana atitinkamai buvo 21,4 mėn. ir 9,7 mėn., RS 0,60; 95% PI 0,29 – 1,24, o pacientų, turinčių t(4;14) be del(17p) arba t(14;16) mediana atitinkamai buvo 18,5 mėn. ir 12,0 mėn. RS 0,65; 95% PI 0,25 – 1,66. Pacientų, kurių remiantis tarptautine ligų stadijų sistema ISS, nustatyta mielominės ligos stadija buvo I ar II, PFS mediana buvo 21,4 mėn. ILd gr. ir 15,7 mėn. pLd gr., RS 0,75. Pacientų, kuriems prieš tyrimą buvo taikyta III skirtingų terapijų gydymas, statistiškai reikšmingas PFS pailgėjimas buvo taip pat nustatytas ILd gr.: NE mėn. vs. 10,2 mėn., RS 0,37. Taip pat nustatyta statistiškai reikšminga ilgesnė PFS mediana ILd gr. pacientams, kuriems anksčiau buvo taikyta proteosomų inhibitorių terapija: 18,4 mėn. vs. 13,6 mėn., RS 0,74.

Tačiau statistiškai reikšmingo PFS skirtumo lyginant ikfazomibo, lenalidomido ir deksametazono derinį su placebo, lenalidomido bei deksametazono deriniu nebuvo nustatyta pacientams, kurie prieš tai gavo I ar II skirtingų terapijų gydymą, III st. pagal ISS pacientams, pacientams, kurie anksčiau buvo negydyti proteosomų inhibitoriais bei pacientams, kuriems buvo nustatyta ligos atkrytis ar gydymui reflektorinė liga bei pacientams, kurie buvo vyresni nei 75 m., stratifikuotiems pogrupiams (pateiktame Forrėst plot grafike šių pogrupių pasikliautiniai intervalai kerta 1).

Antrinės vertinamosios baigtys: pirmos statistinės analizės metu bendras išgyvenamumas tarp grupių nesiskyrė, 2015 m. liepos 12 d. atlikta pakartotinė bendro išgyvenamumo analizė (stebėjimo mediana - 23 mėn.). Bendro išgyvenamumo mediana nebuvo pasiekta nei vienoje grupėje. Visų atsako į ligos gydymą variantų dažniai (vertinta 15 tyrimo mėnesį) buvo statistiškai reikšmingai geresni ikfazomibo gr. negu placebo gr.: bendro atsako dažnis (visi atsako į gydymą variantai kartu) registruotas 78 % atvejų ILd gr. ir 72 % atvejų pLd gr.,  $p = 0,04$ . Visiškas atsakas+laba dalinis atsakas registruotas 48 % atvejų ILd gr. ir 39 % pLd grupėje,  $p = 0,01$ . Geriausias (visiškas) atsakas taip pat buvo statistiškai reikšmingai geresnis ILd gr. lyginant su pLd gr.,  $p = 0,02$ . Laiko mediana iki atsako buvo 1,1 mėn. ILd gr. ir 1,9 mėn. pLd gr.,  $p = 0,009$ . Laiko iki ligos progresavimo mediana buvo 21,4 mėn. ILd ir 15,7 mėn. pLd grupėje,  $p = 0,007$ .

\*Aukšta citogenetinė rizika apibrėžiama kaip delecija (17p), t(4;14) arba t(14;16)

## Vertintojo komentaras:

Tačiau pateiktoje 2015 liepos mėn. atnaujintoje vaisto efektyvumo duomenų analizėje statistškai reikšmingai išgyvenamumo be ligos progresavimo (PFS) nepavyko nustatyti tarp ikksazomibo ir placebo grupių: PFS, RS 0,818 (0,666 – 1,004),  $p = 0,054$ . Pateiktų duomenų vertė yra labai abejotina ir efektyvumo neįrodanti, ypač turint omenyje, kad yra atlikta tik viena pagrindinė studija. Taip pat aišku, kad jeigu antroji duomenų analizė būtų pateikta kaip pirminė, PFS analizė būtų kitokia. Bendrojo išgyvenamumo (OS) atnaujinti duomenys taip pat buvo labai abejotini ir nebrandūs, RS 0,868 (0,064 – 1,17). Taip pat negauta statistškai reikšmingo OS skirtumo tarp ikksazomibo ir placebo didelės citogenetinės rizikos pacientų pogrupyje RS=0,576 (0,289 – 1,149);  $p=0,113$ . PFS duomenys aukštos citogenetinės rizikos pacientams buvo geresni ikksazomibo gr. nei placebo gr. RS = 0,625 (0,40 – 0,98);  $p = 0,037$ , tačiau prastesni nei buvo pirminėje analizėje: RS 0,543 (0,321 – 0,918,  $p=0,021$ ). Gyvenimo kokybės pokyčių skirtumų tarp ikksazomibo ir placebo grupių naudojant bendrosios sveikatos, funkcionavimo ir ir spintomų skales EORTC QLQ ir MY-20, įvertinti taip pat negalima, kadangi šių skalių abiejų grupių rezultatai nebuvo palyginti tarpusavyje. (EPAR duomenys).

## 3.3. Vaistinio preparato saugumas

*Tourmaline-MMI* tyrime stebėjimo trukmės mediana dėl nepageidaujamų reakcijų buvo 23,3 mėn. ikksazomibo gr. ir 22,9 mėn. placebo gr.  $\geq 3$  laipsnio nepageidaujamos reakcijos gydymo metu pasireiškė 74 % ikksazomibo gr. pacientų, placebo gr. šių reakcijų buvo 69 %. 3 ir 4 laipsnio neutropenija ikksazomibo gr. pasireiškė 18 ir 5 % ikksazomibo gr. pacientams, placebo gr. – 18 % ir 6 %, atitinkamai. Gydymas (bet kurio j chemoterapinę schemą įeinančio vaisto) dėl nepageidaujamų reakcijų buvo nutrauktas 25 % ikksazomibo ir 20 % placebo gr. pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (bet kurio laipsnio) daugiausiai pasireiškė ikksazomibo nei placebo gr. buvo: viduriavimas 45 % vs. 39 %, neutropenija 33 % vs. 31 %, vidurių užkietėjimas 35 % vs. 26 %, bėrimai 36 % vs. 23 %, nuovargis 29 % vs. 28 %, pykinimas 29 % vs. 22%.

## 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 □

\*Aukšta citogenetinė rizika apibrėžiama kaip delecija (17p), t(4;14) arba t(14;16)

\*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.).

#### 4. Išvada

Iksazomibas – tai labai selektyvus ir grįžtamojo poveikio proteosomų inhibitorius, kuris pirmiausia prisijungia ir slopina 20S proteosomų beta 5 subvieneto į chimotripsiną panašų veikimą. In vitro iksazomibas sužadina įvairių tipų navikų ląstelių apoptozę. Iksazomibas yra nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo), kurie preparatai jau kompensuojami.

Bendrojo pacientų išgyvenamumo duomenys (kaip antrinė vertinamoji baigtis) yra nebrandūs, pateiktuose atnaujintuose 2015 m. tyrimo duomenyse negauta statistiškai reikšmingo skirtumo tarp iksazomibo derinio su lenalidomidu ir deksametazonu ir placebo derinio su lenalidomidu ir deksametazonu, didelės citogenetinės rizikos pacientų pogrupyje skirtumo taip pat nebuvo. Taip pat negauta statistiškai reikšmingo OS skirtumo tarp iksazomibo ir placebo didelės citogenetinės rizikos pacientų pogrupyje. Taip pat atkreipiamas dėmesys, kad klinikinio tyrimo efektyvumo vertinimui buvo pasirinkta pakaitinė vertinamoji baigtis – laikas iki ligos progresavimo.

#### Toliau pateikiamos vertinimo išvados kiekvienai skyrimo sąlygai atskirai:

1. *Iksazomibo derinys su lenalidomidu ir deksametazonu skiriamas gydyti daugine mieloma sergančius suaugusius pacientus, kuriems jau buvo skirtas bent vienas ankstesnis gydymo kursas:*

Vertinimui pateikto klinikinio tyrimo rezultatai parodė, kad iksazomibas derinyje su lenalidomidu ir deksametazonu (ILd gr.) statistiškai reikšmingai prailgina laiką iki ligos progresavimo (PFS) lyginant su placebo, lenalidomido ir deksametazono deriniu (pLd gr.) bendrose pacientų grupėse: PFS 20,6 mėn. ir 14,7 mėn., atitinkamai.

Tačiau, Tarnybos vertinimu, atliktoje stratifikuotoje pacientų pogrupių analizėje pateikti duomenys nelaikomi kaip įrodantys terapinę naudą dėl abejotino PFS ryšio su bendroju išgyvenamumu (žr. skiltį vertintojo komentarai) bei statistiškai reikšmingai nesiskiriančio PFS pailgėjimo stratifikuotuose pacientų pogrupiuose (pateiktame Forrest plot grafike šių pogrupių pasikliautinieji intervalai kerta 1):

- pacientams, kurie prieš tai gavo I ar II skirtingų terapijų gydymą;
- III st. pagal ISS pacientams, pacientams, kurie anksčiau buvo negydyti proteosomų inhibitoriais;
- pacientams, kuriems buvo nustatyta ligos atkrytis ar gydymui refrakterinė liga;
- pacientams, kurie buvo vyresni nei 75 m.

Taip pat Tarnyba atkreipia dėmesį, kad Lietuvoje nustatytos lenalidomido skyrimo sąlygos apriboja lenalidomido skyrimą derinyje su proteosomų inhibitoriais - šiuo metu lenalidomidas skiriamas tik esant neefektyviam gydymui bortezomibu bei pasireiškus 2, 3 ar 4 laipsnio neuropatijai. *Tourmaline-  
MM1* tyrime numatyti pacientų neįtraukimo kriterijai (ekskliuduoti pacientai su periferine neuropatija bei lenalidomidas skirtas trečdaliui pacientų, anksčiau negydytų proteosomų inhibitoriais) nesutampa su Lietuvos klinicine praktika. Todėl atsižvelgiant į aukščiau paminėtus aspektus, Tarnyba nustato terapinės vertės balą – 3+3 = 6.

\*Aukšta citogenetinė rizika apibrėžiama kaip delecija (17p), t(4;14) arba t(14;16)

2. Iksazomibo derinys su lenalidomidu ir deksametazonu skiriamas gydyti aukštos citogenetinės rizikos [del(17p), t(4;14) arba t(14;16)] daugine mieloma sergančius suaugusius pacientus, kuriems jau buvo skirtas bent vienas ankstesnis gydymo kursas:

Vertinant aukštos citogenetinės rizikos pacientų pogrupį, buvo nustatytas statistiškai reikšmingas PFS skirtumas iksazomibo gr. lyginant su placebo: 21,4 mėn. vs. 9,7 mėn. Tačiau atlikus stratifikaciją pagal chromosomų delecijos ir translokacijos vietas, statistiškai reikšmingai geresnio PFS pacientams nebuvo. Tarnyba atkreipia dėmesį, kad PFS yra surogatinė vertinamoji baigtis, o gauti bendrojo išgyvenamumo duomenys statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo placebo gr.

Tarnybos vertinimu, patikimų duomenų, įrodančių PFS sąsajas su bendroju išgyvenamumu terapinei vertei nustatyti šiam pacientų pogrupiui trūksta, todėl terapinė vertė – nenustatyta.

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

<p>CADTH (Kanada)</p> <p>2017 birželio mėn. duomenys</p>	<p><b>The pCODR Expert Review Committee (pERC) does not recommend reimbursement of ixazomib (Ninlaro) in combination with lenalidomide and dexamethazone (ILd) for the requested subgroup of patients with multiple myeloma who have received at least one prior treatment and have high-risk cytogenetics or who have received at least two prior therapies.</b></p> <p>pERC made this recommendation because the Committee was not confident that there is a net clinical benefit of ILd treatment in the requested patient population compared with lenalidomide and dexamethasone (Ld), due to concerns about the evidence presented from the available subgroup analyses from the TOURMALINE-MM1 trial. The committee concluded that there was considerable uncertainty about the magnitude of clinical benefit of ILd compared with Ld with regard to outcomes important to decision-making, such as overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). pERC concluded that ILd partially aligned with patient values because it offers an alternative treatment in this group of patients (i.e., the subgroup patients from TOURMALINE-MM1 trial who received at least one prior treatment and have high-risk cytogenetics (as per the expanded definition of high-risk), or who have received at least two prior therapies) with an oral route of administration, tolerable side effects and quality of life that was not diminished, however, its clinical effect is uncertain.</p> <p><a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ixazomib_ninlaro_mm_fn_rec.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ixazomib_ninlaro_mm_fn_rec.pdf</a></p>
<p>SMC (Škotija)</p> <p>2018 birželio mėn.</p>	<p>Paraiškos pateikta nebuvo</p> <p><a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3556/ixazomib-ninlaro-non-sub-final-june-2018-for-website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3556/ixazomib-ninlaro-non-sub-final-june-2018-for-website.pdf</a></p>
<p>HAS (Prancūzija)</p> <p>2017 liepos mėn.</p>	<p><b>The results of a study with low robustness on primary endpoint (progression-free survival) do not show any clinical benefit from NINLARO combined with lenalidomide and dexamethasone compared to the lenalidomide and dexamethasone combination.</b></p> <p><a href="https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2019_03/ninlaro_summary_ct16714.pdf">https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2019_03/ninlaro_summary_ct16714.pdf</a></p>
<p>NICE (Jungtinė Karalystė)</p>	<p>Ixazomib, with lenalidomide and dexamethasone, is recommended for use within the Cancer Drugs Fund as an option for treating multiple myeloma in adults only if: they</p>

\*Aukšta citogenetinė rizika apibrėžiama kaip delecija (17p), t(4;14) arba t(14;16)



<p>2018 vasario mėn.</p>	<p>have already had 2 or 3 lines of therapy and the conditions in the managed access agreement for ixazomib are followed.</p> <p>There were no additional health benefits that had not already been captured in the QALY calculations. The patient expert noted that most of the treatments used to manage multiple myeloma involve injections and infusions, so patients would welcome another oral treatment option. The committee acknowledged that the oral administration of ixazomib with lenalidomide and dexamethasone is a benefit, particularly for older or frail patients who find it difficult to travel to hospital for treatment. It was aware that ixazomib is the first orally administered proteasome inhibitor. However the main comparator, lenalidomide plus dexamethasone, is also an oral regimen.</p> <p>The committee noted that, for people who have had 2 or 3 lines of therapy, median overall survival was not reached in either arm of TMM1 (hazard ratio 0.65; 95% confidence interval [CI] 0.41 to 1.02). It was aware of a regional follow-up study of TMM1, done in China. This showed a survival benefit with ixazomib; the median overall survival was 25.8 months in the ixazomib arm compared with 11.2 months in the lenalidomide plus dexamethasone arm (hazard ratio 0.30; 95% CI 0.15 to 0.61, <math>p=0.0001</math>). The committee was aware that the ixazomib marketing authorisation is conditional on the company providing additional clinical data, including more mature survival results from TMM1. <b>The clinical experts stated that they would expect to see a survival benefit with ixazomib after longer follow-up, but the committee concluded that, although the results were promising, the data are too immature to allow a reliable conclusion to be drawn about the overall survival benefit.</b></p> <p><i><a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta505/resources/ixazomib-with-lenalidomide-and-dexamethasone-for-treating-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma-pdf-82606721221573">https://www.nice.org.uk/guidance/ta505/resources/ixazomib-with-lenalidomide-and-dexamethasone-for-treating-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma-pdf-82606721221573</a></i></p>
<p>TLV (Švedija)</p> <p>2017 gegužės mėn.</p>	<p>TLV estimates that the company's data does not support patients in the IRd arm, several years after that the treatment has ended and several years after the patient has progressed, runs a lower risk of dying. According to TLV's expert report from previous handling of the case missing medical / biological rationale for a residual effect long after the patients have stopped being treated. It is difficult to estimate how long a possible treatment effect could persist after treatment completed.</p> <p><i><a href="https://www.tlv.se/download/18.2ec090df16367c5c52cdd1c5/1527164516583/bes180517_underlag_ninlaro.pdf">https://www.tlv.se/download/18.2ec090df16367c5c52cdd1c5/1527164516583/bes180517_underlag_ninlaro.pdf</a></i></p>
<p>iQwig (Vokietija)</p> <p>2017 balandžio mėn.</p>	<p>Orfaninis vaistas, nevertinta.</p> <p><i><a href="https://www.iqwig.de/de/suche.1029.html">https://www.iqwig.de/de/suche.1029.html</a></i></p>

Viršininkas



Gintautas Barcys

\*Aukšta citogenetinė rizika apibrėžiama kaip delecija (17p), t(4;14) arba t(14;16)