

Originalas nebus siunčiamas



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2019-07-16 Nr. (11.11) LR-  
1114

Kopija:  
UAB „Takeda“  
El. paštas: arvydas.mockus@takeda.com

Į 2019-07-08 Nr.5-47

**DĖL IKSAZOMIBO (NINLARO) PIRMINĖS PARAIŠKOS PERVERTINIMO**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba), laikydama sveikatos apsaugos ministro 2019 m. liepos mėn. 5 d. įsakymo V-792 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymo Nr. 159 „Dėl ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ pakeitimo“ 2.2 papunkčio pateikia naujai nustatytą iksazomibo (Ninlaro) terapinės vertės balą.

2019 07 08 d. Tarnyba gavo kompanijos UAB „Takeda“ (toliau – Pareiškėjas) raštą Nr. 5-47, kuriuo nesutinkama su iksazomibo pirminio vertinimo metu nustatyta terapine verte. Taip pat pateiktame rašte prašoma panaikinti šiuo metu Lietuvoje galiojančius lenalidomido skyrimo apribojimus „skiriamas tik esant neefektyviam gydymui bortezumibui bei pasireiškus 2 – 3 laipsnio periferinei neuropatijai“, argumentuojant, jog nustatyti apribojimai yra pagrįsti ekonominiais išlaidų valdymo faktoriais.

Atliktas pervertinimas remiantis registruotomis preparato indikacijomis, kurios sutampa su skyrimo sąlygomis (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.

Pirminio vertinimo metu (2019 balandžio mėn.) buvo pateiktas daugiacentris, dvigubai maskuotas, placebo kontroliuojamas, randomizuotas 1:1 3 fazės klinikinis tyrimas (Tourmaline-MM1), kurio metu buvo vertinama iksazomibo (n=360) veiksmingumas ir saugumas lyginant placebo (n=362). Tyrime dalyvavo ≥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 proteasomų inhibitoriais atsparia daugine mieloma. Pacientai atsitiktine tvarka (santykiu 1:1) suskirstyti į grupes: 360 – į icksazomibo derinyje su lenalidomido ir deksametazono (ILd) grupę ir 362 – į placebo derinyje su lenalidomidu ir deksametazonu (pLd) grupę.

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.

#### Rezultatai:

Pacientų charakteristikos abiejose grupėse buvo gana homogeniškos, aukštos rizikos citogenetinės anomalijos buvo nustatyta 21 % ILd gr. pacientui ir 17 % pLd gr. Prieš tyrimą taikyta ankstesnė proteasomų inhibitorių terapija ILd gr. buvo taikyta 249 pacientams iš 360 (arba 69 % pacientams, arba 69 % gavo bortezomibą, < 1 % gavo karfilzomibą), pLd gr. ankstesnė proteasomų inhibitorių terapija buvo taikyta 253 pacientams iš 362 (arba 70 % pacientų (69 % gavo bortezomibą, 1 % gavo karfilzomibą. Remiantis (2014 spalio 30 d. duomenimis). Pacientų stebėjimo ir duomenų vertinimo (angl. follow-up) mediana ILd gr. buvo 14,8 mėn., pLd gr. 14,6 mėn. Nustatyta, jog icksazomibo 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.

Pirmos statistinės analizės metu bendras išgyvenamumas tarp icksazomibo ir placebo grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė, todėl 2015 m. liepos 12 d. atlikta vėlesnė 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 mėnesių) buvo statistiškai reikšmingai geresni icksazomibo 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+labai geras 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. Gyvenimo kokybės vertinimo rodikliai nesiskyrė tarp abiejų grupių, tai buvo žvalgomoji vertinamoji baigtis.

#### **Pastaba Nr. 1:**

Pirminės analizės metu įrodytas statistiškai reikšmingas icksazomibo grupės išgyvenamumo be ligos progresavimo skirtumas lyginant su placebo grupe: 20,6 mėn. vs. 14,7 mėn., ligos progresavimo ar mirties rizikos santykis buvo 0,74 (95% PI 0,59 – 0,94); p = 0,01. Tačiau pirmieji analizės duomenys analizuoti po palyginti trumpo gydymo laikotarpio (15 mėnesių) ir nebrandūs. Bendrojo išgyvenamumo duomenys šioje analizėje nebuvo gauti. Atlikta vėlesnė (2015 m.) duomenų analizė, tačiau bendrojo išgyvenamumo duomenys taip pat nebuvo gauti. Taip pat šioje analizėje jau nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo išgyvenamumo be ligos progresavimo skirtumo tarp icksazomibo ir placebo grupių: RS 0,818 (0,666 – 1,004), p = 0,0054. Tarnyba sutinka, jog atlikta antroji duomenų analizė buvo tarpinė, tačiau joje pateikti duomenys buvo vėlesni, po ilgesnio tyrimo laikotarpio (apie 23 mėn.) kelia daug neaiškumų dėl preparato pranašumo prieš placebo ilginant išgyvenamumą be ligos progresavimo. Taip pat pat Europos vaistų agentūra pateikia (EVA) nuomonę po pakartotinio tyrimo rezultatų vertinimo, kur teigiama, kad tyrimo efektyvumo įrodymai nėra išsamūs kaip reikėtų: „The CHMP, however, noted, that the total available evidence on efficacy is not as comprehensive as normally would be required“ (2016 m. EPAR duomenys).

2019 m. liepos mėn. Pareiškėjas papildomai pateikė randomizuotą 1:1, dvigubai aklą, vienos šalies placebo kontroliuojamą 3 fazės klinikinį tyrimą, kuriame iksazomibo, lenalidomido ir deksametazono (ILd) derinio efektyvumas lygintas su placebo, lenalidomido ir deksametazono (pLd) deriniu. Pateikta publikacija (Hou et al. 2017) yra Tourmaline-MM1 klinikinio tyrimo Kinijos populiacijos regioninio išplėtimo dalis. Kinijos regioninio išplėtimo studijos metodologija buvo tokia pati kaip pagrindinio tyrimo Tourmaline-MM1, tačiau nebuvo atlikta citogenetinės analizės aukštos rizikos pacientams nustatyti. Gyvenimo kokybės rodikliai taip pat nebuvo analizuoti. Iš viso į šį išplėstinį tyrimą buvo įtraukti 115 pacientai, ILd gr. (n = 57), pLd gr. (n = 58), kurie prieš tai buvo gavę bent vieną ankstesnį mielominės ligos gydymą. Vidutinė gydymo efektyvumo ir stebėjimo trukmė ILd gr. buvo 7,4 mėn ir 6,9 mėn. pLd. PFS rezultatai buvo vertinti tik 49 pacientams ILd ir pLd grupėse, OS 47 pacientams ILd ir pLd grupėse.

Rezultatai: nustatyta, jog 2,7 mėn. ILd gr. PFS buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis nei pLd gr.: 6,7 mėn. vs. 4,0 mėn. RS 0,59 (95 % PI 0,367 – 0,97); p = 0,035. Vėliau bendras išgyvenamumas buvo vertintas po 19 – 20 mėn. Per šį laikotarpį ILd gr. mirė 21 pacientas (dėl mielominės ligos 16), pLd gr. mirė 36 pacientai (dėl mielominės ligos 27). Šiose grupėse nustatytas bendras išgyvenamumas buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis ILd gr. nei pLd gr.: 25,8 mėn. (95 % PI 19,4 – NE) vs. 15,8 mėn. (95 % PI 9,95 – 21,29), RS 0,4 (95 % PI 0,2 – 0,7); p = 0,001.

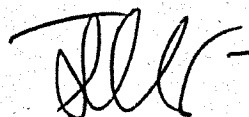
**Pastaba Nr. 2:**

Naujai pateiktas klinikinis tyrimas (Hou et al. 2017) yra Tourmaline-MM1 klinikinio tyrimo Kinijos populiacijos regioninio išplėtinio dalis, į kurį įtraukti Azijos piliečiai, kyla abejo dėl klinikinio tyrimo gautų rezultatų pritaikomumo Europos piliečiams. Šiame tyrime nebuvo atlikta citogenetinės analizės aukštos genetinės rizikos (delecija (17p), t(4;14) arba t(14;16)) pacientams identifikuoti, kai viena iš iksazomibo skyrimo sąlygų yra aukštos genetinės rizikos pacientams. Taip pat į tyrimą įtraukta ir analizuota pacientų imtis nėra didelė, todėl kyla abejonių dėl gautų rezultatų patikimumo.

Išvada: remiantis aukščiau analizuotais duomenimis ir pateiktomis pastabomis (žr. Pastaba Nr. 1 ir Pastaba Nr. 2), Tarnyba nustato, jog iksazomibo terapinė nauda yra abejotina: klinikiniais tyrimais nėra įrodyta, kad vaistinis preparatas pranašesnis (angl. *superior*) prieš placebo. Terapinės vertės balas 8.

Taip pat Tarnyba atkreipia dėmesį, jog atlieka konkretaus vaistinio preparato terapinės vertės nustatymą. Dėl jau kompensuojamų vaistų nustatytų skyrimo sąlygų (šiuo atveju dėl lenalidomido) panaikinimo sprendžia Ligonų, vaistinių preparatų ir pagalbos priemonių kompensavimo komisija.

Viršininko pavaduotojas,  
laikiniai vykdantis viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas