



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

BC17-04-24 Nr. 11818R-1899
I Nr.

SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO
PREPARATOTERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

OPDIVO (nivolumabas) - 10 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Melanoma

Nivolumabas yra skirtas suaugusiųjų progresavusios (nerezekuotinos ar metastazavusios) melanomos gydymui (monoterapijai arba kartu su ipilimumabu).

Ilgesnis išgyvenamumas be ligos progresijos (angl. *progression-free survival*, PFS) vartojant nivolumabą kartu su ipilimumabu, palyginus su vienu nivolumabu, nustatytas tik esant mažai naviko PD-L1 raiškai.

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NLPV)

Nivolumabas yra skirtas suaugusiųjų lokaliai progresavusio arba metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NLPV) (angl. *non-small cell lung cancer*, – NSCLC) gydymui po chemoterapijos.

Inkstų ląstelių karcinoma (ILK)

Nivolumabas yra skirtas suaugusiųjų progresavusio inkstų ląstelių karcinomos monoterapijai po ankstesnio gydymo.

Klasikinė Hodžkino limfoma (kHL)

Nivolumabas yra skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems atsinaujinusia arba atsparia klasikine

Hodžkino limfoma (kHL), gydyti po autologinės kamieninių ląstelių transplantacijos (AKLT) ir gydymo brentuksimabo vedotinu.

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

Melanoma (C43).

1.4. Siūlomi apribojimai

Suaugusiųjų progresavusios (nerezekuotinos ar metastazavusios) melanomos gydymui.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: antineoplastiniai preparatai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L01XC17.

Veikimo mechanizmas

Nivolumabas yra žmogaus imunoglobulino G4 (IgG4) monokloninis antikūnas (HuMAb), kuris prisijungia prie programuojamo žuvimo (angl. *programmed death*) pirmųjų receptorių (PD-1) ir blokuoja jų sąveiką su PD-L1 ir PD-L2. Nustatyta, kad PD-1 receptorius yra T ląstelių aktyvumo neigiamas reguliatorius, kuris dalyvauja T ląstelių imuninio atsako kontrolėje. Prie PD-1 prisijungus ligandams PD-L1 ar PD-L2, kurie yra išreikšti antigenais pateikiančiose ląstelėse bei gali būti išreikšti navikuose ir kitose jų mikroaplinkos ląstelėse, slopinama T ląstelių proliferacija ir citokinų sekrecija. Nivolumabas stiprina T ląstelių atsaką, įskaitant atsaką į navikus, blokuodamas PD-L1 ir PD-L2 ligandų jungimąsi prie PD-1 receptorių. Tyrimų su singeniniais pelių modeliais metu PD-1 aktyvumo blokada sukėlė naviko augimo sulėtėjimą.

Dozavimas

Rekomenduojama nivolumabo dozė yra 3 mg/kg, ji suleidžiama į veną per 60 minučių ir vartojama kas 2 savaites. Gydymas turi būti tęsiamas tol, kol stebimas kliniškai naudingas poveikis arba kol pacientas gydymo pradeda nebetoleruoti.

Dozės didinti arba mažinti nerekomenduojama. Gali reikėti atidėti dozės vartojimą arba gydymą nutraukti, atsižvelgiant į individualų saugumą ir toleravimą.

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 ■
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.

Vaistinis preparatas nivolumabas (ATC kodas – L01XC17) yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu melanomai 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. Robert (2015). Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372: 320-30.
2. Weber (2015). Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 375–84.

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**		
Robert (2015)	1			1			1	3
Weber (2015)	1			0			1	2

* Atsakymas taip vertinamas (1 balas), ne – 0 balų.

** Atsakymas taip vertinamas (1 balas), ne – 0 balų.

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Terapinei naudai nustatyti buvo pateikti du III fazės, atsitiktinių imčių, daugiacentriai tyrimai.

• Robert (2015)

Tai randomizuotas, dvigubai aklas III fazės tyrimas, kuriame vertintas nivolumabo veiksmingumas ir saugumas lyginant su dakarbazinu pacientams kuriems diagnozuota išplitusi anksčiau negydyta melanoma.

Į tyrimą buvo įtraukti vyresni nei 18 metų amžiaus pacientai, sergantys anksčiau negydyta ir histologiškai patvirtinta nerezekutuota III arba IV stadijos melanoma (pagal Amerikos Jungtinio Vėžio Komiteto klasifikaciją), kurių funkcinė būklė pagal ECOG 0-1, kurių naviko dydį galima išmatuoti, yra atliktas naviko biomarkerių tyrimas ir nustatytas BRAF V600 laukinis tipas.

Pacientai, atsižvelgiant į PD-L1 būklę, metastazavimą pagal TNM klasifikaciją, randomizuoti santykiu 1:1 į dvi grupes. Viena grupė pacientų vartojo nivolumabą po 3 mg/kg kas dvi savaites, o kitos grupės pacientams buvo skirtas dakarbazinas po 1000 mg/m² kas 3 savaites. Pacientams gydymas buvo skirtas iki ligos progresavimo arba netoleruojamo šalutinio reiškinių. Gydymą nivolumabu po ligos progresavimo galėjo toliau tęsti tik tie pacientai, kuriems pasireiškė klinikinė nauda arba nebuvo stiprių šalutinių reiškinių. Atlikus tarpinę klinikinio tyrimo rezultatų analizę, tyrimo aklumas buvo panaikintas, nes buvo pastebėti labai dideli bendro išgyvenamumo skirtumai, kurie kaip paaiškėjo, buvo nivolumabo vartojusių pacientų grupėje. Klinikinio tyrimo rezultatai pateikti iki dvigubai aklo protokolo panaikinimo.

Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas. Antrinės vertinamosios baigtys buvo: laikas iki ligos progresavimo; objektyvaus atsako dažnis pagal solidinių navikų gydymo

poveikio kriterijus (angl. *Response evaluation criteria in solid tumors, RECIST*); bendras išgyvenamumas pagal PD-L1 raiškos lygį.

Bendras išgyvenamumas buvo vertinamas kaip laikas nuo stebėjimo pradžios iki mirties nuo bet kokios priežasties. Bendro išgyvenamumo mediana nebuvo pasiekta per tyrimo laikotarpį (18,5 mėn.) pacientų grupėje, kuri buvo gydoma nivolumabu, o gydomiems dakarbazinu ji siekė 10,8 mėnesio (95% PI 9,3- 12,1). Išgyvenusiųjų dalis po 1 metų buvo 72,9% (95% PI 65,5-78,9) nivolumabu gydomų pacientų ir 42,1% (95%PI 33,0-50,9) dakarbazinu gydomų pacientų. Statistiškai reikšmingas pagerėjimas buvo stebimas gydant nivolumabu, vertinant santykinę mirties riziką, lyginant su gydymu dakarbazinu (rizikos santykis, 0,42; 95%PI 0,30-0,60; $p<0,0001$).

Laiko iki ligos progresavimo mediana gydant nivolumabu buvo 5,1 mėnesio (95% PI 3,5-10,8) ir gydant dakarbazinu – 2,2 mėnesio (95% PI 2,1-2,4), rizikos santykis 0,43; 95%PI 0,34-0,56; $p<0,0001$. Objektivaus atsako dažnis (pagal RECIST kriterijus) gydant nivolumabu buvo pasiektas 40,0% pacientų (95%PI 33,3-47,0) ir gydant dakarbazinu buvo pasiektas 13,9% pacientų (95%PI 9,5-19,4), šansų santykis 4,06; $p<0,001$.

Po išgyvenamumo analizės po 18,5 mėnesių nivolumabo grupėje ir po 10,8 mėnesių dakarbazino grupėje rasta, kad nivolumabo grupėje mirė 38% pacientų, o dakarbazino grupėje – 67% pacientų. Įvertinus naujausius išgyvenamumo analizės duomenis, bendrojo išgyvenamumo mediana vis dar nebuvo pasiekta nivolumabo grupėje, o dakarbazino grupėje ji buvo 11,2 mėn., HR 0.43 (95% CI: 0.33 to 0.57, $p<0.001$). Bendras dviejų metų išgyvenamumas nivolumabo ir dakarbazino grupėse buvo 58% ir 27% atitinkamai.

- Weber (2015)

Tai atviras, lyginamasis klinikinis tyrimas, į kurį buvo įtraukti pacientai vyresni negu 18 metų amžiaus, kuriems histologiškai patvirtinta nerezekuotina III arba IV stadijos melanoma ir kuriems liga progresavo po bent vieno gydymo režimo esant BRAF V600 laukiniam genotipui ir dviejų gydymo režimų esant BRAF V600 mutavusiam genotipui, kurių naviko dydis išmatuojamas atliekant kompiuterinę tomografiją arba BMR pagal RECIST 1.1. kriterijus, funkcinė būklė pagal ECOG 0 – 1, kuriems prieš tyrimą atlikta naviko biopsija. Atsižvelgiant į PD-L1 būklę, naudojantis balso atpažinimo sistema, pacientai buvo randomizuoti santykiu 2:1 į vieną iš tyrimo grupių. Pirmai grupei pacientų ($n=272$) skirtas nivolumabas po 3 mg/kg kas dvi savaites, antrai grupei pacientų ($n=133$) skirtas dakarbazinas po 1000 mg/m² kas 3 savaites arba paklitakselis po 175 mg/m² su karboplatina kas 3 savaites (toliau ICC). Randomizacija buvo stratifikuota pagal BRAF ir naviko PD-L1 būklę bei geriausią ankstesnį atsaką į ipilimumabą. Nivolumabo ir chemoterapijos grupėse pacientai prieš dalyvavimą tyrime buvo gydyti atitinkamai: ipilimumabu (99% ir 100%), vemurafenibu (18% ir 17%), chemoterapija (53% ir 54%), kita imunoterapija (14% ir 26%).

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo patvirtintos ORR pirmiesiems 120 nivolumabą vartojusių pacientų, kurį vertino nepriklausomas radiologinio vertinimo komitetas (NRVK) pagal RECIST 1.1 versijos kriterijus, bei nivolumabo ir chemoterapijos grupių pacientų OS lyginimas. Antrinės vertinamosios baigtys: 1) laikas iki ligos progresavimo (stebėjimas vykdytas 23 mėnesius); 2) PD-L1 ekspresijos įtaka (stebėjimas vykdytas 23 mėnesius).

Atlikus pirminį vertinimą buvo nustatyta, kad gydant nivolumabu objektyvus atsakas buvo pasiektas 31,1% (38 iš 122) pacientų (95%PI 23,1–40,2), ir gydant ICC - 8,3% (5 iš 60) pacientų (95%PI 2,8–18,4), $p<0,0001$. Objektivaus atsakas į nivolumabą pagal gretutinės pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigties sąvoką pasireiškė tiek melanoma su BRAF mutacija, tiek be jos sergantiesiems pacientams. Vertinant pacientus, kurie vartojo nivolumabo, ORR buvo 23% (95% PI – nuo 9,0 iki 43,6) BRAF mutacijai teigiamame ($n = 26$) ir 34% (95% PI – nuo 24,6 iki 44,5) natūralaus tipo BRAF ($n = 94$) pogrupyje.

Laikas iki ligos progresavimo (stebėjimas vykdytas 23 mėnesius). ITT populiacijoje laikas iki ligos progresavimo siekė 4,7 mėnesio (95% PI 2,3–6,5) gydant nivolumabu ir 4,2 mėnesio (95%PI 2,1–6,3) gydant ICC; rizikos santykis 0,82; 99,99% PI 0,32–2,05). 6 mėnesių laikas iki ligos progresavimo buvo pasiektas 48% (95% PI 38–56) pacientų, gydytų nivolumabu, ir 34% (95% PI 18–51) gydytų

ICC. Pacientams, kuriems nustatytas teigiamas PD-L1-statusas, objektyvus atsakas nustatytas 43,6% (24 iš 55) pacientų, gydytų nivolumabu, ir 9,1% (2 iš 22) pacientų, gydytų ICC. Pacientams su PD-L1 negatyviu statusu objektyvaus atsako dažnis nustatytas 20,3% (13 iš 64) pacientų, gydytų nivolumabu ir 13,0% (3 iš 23) pacientų gydytų ICC.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Bendrais įvairių tipų navikų gydymo nivolumabo monoterapija (3 mg/kg doze) tyrimų duomenimis, dažniausios ($\geq 10\%$) nepageidaujamos reakcijos buvo nuovargis (34%), išbėrimas (19%), niežėjimas (14%), viduriavimas (13%), pykinimas (13%) ir sumažėjęs apetitas (10%). Dauguma nepageidajamų reakcijų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo (1 arba 2 laipsnio).

Robert (2015) klinikinio tyrimo duomenimis gydymas nivolumabu sukėlė mažiau su gydymu susietų sunkių nepageidajamų poveikių (3 ir 4 laipsnio) lyginant su dakarbazinu (11,7% vs 17,6%), mažesniai pacientų skaičiui reikėjo nutraukti gydymą dėl pasireiškusių nepageidajamų poveikių nivolumabo grupėje nei dakarbazino grupėje. Gydant nivolumabu, nebuvo tokių sunkių ir pacientus varginančių bei jų gyvenimo kokybę bloginančių nepageidajamų poveikių, kaip vėmimas, pykinimas, alopecija, neutropenija, anemija.

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui	7 <input checked="" type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 <input type="checkbox"/>

*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeliama papildoma teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidajamas 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 – 11 (gydant BRAF V600 (-) melanoma sergančius dar negydytus pacientus)

Nivolumabas yra monokloninis antikūnas, kuris stiprina T ląstelių atsaką, blokuodamas PD-L1 ir PD-L2 ligandų jungimąsi prie PD-1 receptorių ir taip slopina naviko augimą. Vaistinis preparatas nivolumabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu melanomai gydyti, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami.

Pateiktų tyrimų duomenimis nustatyta, kad pacientams kuriems diagnozuota išplitusi anksčiau negydyta, BRAF V600 (-) melanoma, nivolumabas buvo pranašesnis negu dakarbazinas vertinant išgyvenamumą be ligos progresijos ir bendrąjį išgyvenamumą (HR 0.43 (95% CI: 0.33 to 0.57, $p < 0.001$). Daliai pacientų, kuriems yra išplitusi anksčiau negydyta, BRAF V600 (-) melanoma, nivolumabas suteikia pridėtinę terapinę naudą.

Pateikti duomenys apie nivolumabo efektyvumą gydant pacientus, kuriems diagnozuota nerezekuotina III arba IV stadijos melanoma, kuri progresavo po bent vieno gydymo režimo esant BRAF V600 (-) ir dviejų gydymo režimų esant BRAF V600 (+), nepakankami. Vertinamoji baigtis buvo netiesioginė, duomenų apie išgyvenamumą nepateikta. Todėl nivolumabo terapinė vertė ne pirmaeiliam gydymui nenustatyta.

Viršininkas



Gintautas Barcys