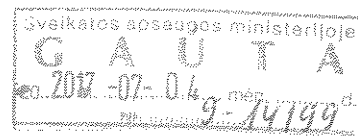


J. Tamoliūnas
P. B. Tamoliūnas



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

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

2017-02-21 Nr. 11.10) 2R-1194
I 2017-02-21 Nr. (1.2.10.3-
25)10-1552

SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO OPDIVO
(NIVOLUMABAS) TERAPINĖS 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 tirpalu

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Melanoma

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

Ilgesnis neprogresuojant ligai išgyventas laikas (angl. *progression-free survival*, PFS) vartojant nivolumabą kartu su ipilimumabu, palyginus su nivolumabo monoterapija, nustatytas tik esant mažai naviko PD-L1 raiškiai.

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NLPV)

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

Inkstu ląstelių karcinoma (ILK)

OPDIVO yra skirtas suaugusiųjų progresavusios inkstu ląstelių karcinomos monoterapijai po ankstesnio gydymo.

Klasikinė Hodžkino limfoma (kHL)

OPDIVO 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)

Inkstų ląstelių navikai,

TLK – 10 kodai: C64 – C65.

1.4. Siūlomi apribojimai

Tik progresavusia inkstų ląstelių karcinoma sergantiems pacientams, kurių liga progresavo gydant arba po prieš KEAFR-TKI nukreipto gydymo.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterpinė 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.

Dėl nivolumabo (anti-PD-1) ir ipilimumabo (anti-CTLA-4) kombinuotojo slopinimo pagerėja metastazavusios melanomos atsakas. Graužikų singeninių navikų modelių tyrimai parodė sinergetinį poveikį navikui dėl dvigubos (t.y. PD-1 ir CTLA-4) blokados.

Dozavimas

OPDIVO monoterapija

Rekomenduojama OPDIVO dozė yra 3 mg/kg nivolumabo, ji suleidžiama į veną per 60 minučių kas 2 savaites.

OPDIVO (vienas arba kartu su ipilimumabu) vartojamas tol, kol išlieka kliniškai naudingas poveikis arba kol pacientas nustoja toleruoti šį gydymą. Pastebėta netipinių reakcijų atvejų, kai per pirmuosius kelis mėnesius navikas trumpam padidėjo arba susidarė naujų mažų navikinių židinių, o paskui jis pradėjo mažėti. Pacientams, kurių klinikinė būklė stabili, nustačius pradinių ligos progresavimo požymių, nivolumabą rekomenduojama vartoti toliau, kol progresavimas pasitvirtins.

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 <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 patogenezaiškai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Šiuo metu yra kompensuojama pazopanibo, aksitinibo ir sunitinibo, kurie yra proteinkinazės inhibitoriai. Nivolumabo veikimo mechanizmas skiriasi (kitas ATC ketvirtas lygmuo).

3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. CA209025. Motzer RJ et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma (CA-209-025), *CAN Engl J Med* 2015;373:1803-1813.
2. Motzer RJ et al. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial (CA209-010).

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 ^{**}		
CA-209-025	1			0			1	2
CA209-010	1							1

^{*} Atsakymus taip vertinamas 1 balu, ne - 0 balu.

^{**} Atsakymus taip vertinamas 1 balu, ne - 0 balu.

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

• CA-209-025

Tai randomizuotas III fazės atviras klinikinis tyrimas, kuriame nivolumabo efektyvumas ir saugumas buvo lyginamas su everolimuzo, skiriant inkstų ląstelių karcinoma sergantiems ir prieš tai gydytiems pacientams. Tyrime dalyvavo ne jaunesni nei 18 m. pacientai, sirgę pažengusia ar metastazavusia inkstų ląstelių karcinoma su šviesiųjų ląstelių komponentu, kurie prieš tai buvo gavę bent vieną ar du gydymo kursus antiangiogeniniais preparatais ir ≤ 3 ankstesnių sisteminių gydymų, įskaitant citokinus ir chemoterapiją, ir kuriems liga progresavo ankstesnio gydymo metu ar po jo, per paskutinius 6 mėnesius iki tyrimo pradžios. Pacientų amžiaus mediana buvo 62 m. (18-88), 40% pacientų buvo 65 metų arba vyresni, 9% – 75 metų arba vyresni, 55% pacientų buvo vyrai. Daugumai (72%) pacientų anksčiau buvo taikytas vienas antiangiogeninis gydymas. Visų pacientų įvertinimas

pagal Karnofsky fizinės būklės skalę (angl. Karnofsky Performance Score, KPS) buvo $\geq 70\%$. Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai su nustatytomis metastazėmis centrinėje nervų sistemoje, anksčiau gydyti mTOR inhibitoriais, ar kuriuos reikėjo gydyti gliukokortikoidais.

821 pacientas santykiu 1:1 buvo randomizuotas į dvi grupes: nivolumabo (n=410) ir everolimuzo (n=411). Nivolumabo buvo skiriama 3 mg/kg į veną per 60 minučių kas 2 savaites, everolimuzo buvo skiriama gerti po 10 mg per parą.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (eng. *overall survival*, OS). Antrinės vertinamosios baigtys buvo objektyvaus atsako dažnis, išgyvenamumas be ligos progresijos.

Bendrojo išgyvenamumo mediana nivolumabo grupėje buvo 25 mėn. (95% PI 21,8 – nepasiekta), o everolimuzo grupėje 19,6 mėn. (95% PI 17,6 – 23,1), rizikos santykis 0,73 (98.5% pasikliautinis intervalas [PI]: 0,57 iki 0,93; p=0,002). Bendrojo išgyvenamumo skirtumas buvo statistiškai reikšmingas ir tarp pacientų, gavusių skirtingus gydymo kursų skaičius, pogrupių. Objektyvaus atsako dažnis nivolumabo grupėje buvo didesnis palyginus su everolimuzo grupe, atitinkamai 25% ir 5%, p<0,001. Išgyvenamumo be ligos progresijos mediana nivolumabo ir everolimuzo grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė ir buvo atitinkamai 4,6 mėn. ir 4,4 mėn., p=0,11. Gydymo trukmės mediana buvo 5,5 mėnesio nivolumabo grupėje ir 3,7 mėnesio everolimuzo grupėje.

- CA209-010

Tai II fazės klinikinis tyrimas, siekiant nustatyti atsako į nivolumabo terapiją priklausomybę nuo dozės, pacientams, sergantiems metastazuojančia inkstų ląstelių karcinoma su šviesiųjų ląstelių komponentu. Tyrime dalyvavę pacientai prieš tai buvo gydyti antiangiogeniniais preparatais. 70% pacientų prieš tyrimą buvo gydyti daugiau nei viena sisteminė terapija. 168 tiriamieji santykiu 1:1:1 buvo suskirstyti į grupes: nivolumabo 0,3 mg/kg (n=60), nivolumabo 2mg/kg (n=54) ir nivolumabo 10mg/kg (n=54). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresijos (PFS). Antrinės vertinamosios baigtys buvo bendrasis atsako danis (ORR), bendrasis išgyvenamumas (OS).

PFS mediana 0,3mg/kg, 2mg/kg ir 10mg/kg grupėse atitinkamai buvo 2,7 mėn., 4 mėn. ir 4,2 mėn., statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nebuvo. Taip pat reikšmingo skirtumo nebuvo vertinant OS medianą, bendrąjį atsako dažnį.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Su gydymu susijusių nepageidaujamų reakcijų nivolumabo ir everolimuzo grupėse pasireiškė atitinkamai 79% ir 88% pacientų. Dažniausios su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos nivolumabo grupėje buvo nuovargis (33%), pykinimas (14%) ir niežulys (14%). Everolimuzo grupėje dažniausios su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo nuovargis (34%), stomatitas (29%) ir anemija (24%). 3-4 laipsnio su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos nivolumabo grupėje ir everolimuzo grupėse pasireiškė atitinkamai 19% ir 37% pacientų. Dažniausia 3-4 laipsnio nepageidaujama reakcija nivolumabo grupėje buvo nuovargis (2%), everolimuzo grupėje anemija (8%). Gydymą dėl nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo nivolumabi ir everolimuzo grupėse nutraukė atitinkamai 8% ir 13% pacientų.

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	7 ■ ¹

nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui	
Vaistinis preparatas suteikia pridėtine terapine naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtine terapine naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtine terapine naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 <input type="checkbox"/>

*Pridėtine terapine nauda – vaisto sukeltas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

**Reikšminga pridėtine terapine 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.).

¹Lyginant su everolimuzu inkstų ląstelių karcinoma sergantiems pacientams, kurie jau gavę bent vieną ar du gydymo kursus antiangiogeniniais preparatais ir ≤ 3 ankstesnių sisteminių gydymų, įskaitant citokinus ir chemoterapiją, ir kuriems liga progresavo ankstesnio gydymo metu ar po jo.

4. Išvada

Terapinė vertė balais – 11 balų (inkstų ląstelių karcinoma sergantiems pacientams, kurie jau gavę bent vieną ar du gydymo kursus antiangiogeniniais preparatais ir ≤ 3 ankstesnių sisteminių gydymų, įskaitant citokinus ir chemoterapiją, ir kuriems liga progresavo ankstesnio gydymo metu ar po jo)


Nivolumabas yra antineoplastinis preparatas, skirtas suaugusiųjų progresavusios inkstų ląstelių karcinomos monoterapijai po ankstesnio gydymo.

Nivolumabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu inkstų karcinomai, kuriai vaistai jau kompensuojami, gydyti.

Pateikti klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad nivolumabas daliai inkstų ląstelių karcinoma sergančių pacientų, kurie jau gavę bent vieną ar du gydymo kursus antiangiogeniniais preparatais ir ≤ 3 ankstesnių sisteminių gydymų, įskaitant citokinus ir chemoterapiją, ir kuriems liga progresavo ankstesnio gydymo metu ar po jo, gali suteikti pridėtine terapine naudą.

Kol kas everolimuzas Lietuvoje nekompensuojamas, o lyginamųjų duomenų su antros eilės vaistiniu preparatu aksitinibu nėra, todėl būtina spręsti dėl nivolumabo vietos gydant inkstų vėžį ir pagal tai tikslinti terapine naudą.

Viršinininkas



Gintautas Barcys