



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2017-08-28 Nr. (118) 2R-  
2.118  
2014-03-02 Nr. (1.2.10.3-25)10-  
1896

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.

*Inkstų ląstelių karcinoma (ILK)*

OPDIVO yra skirtas suaugusiųjų progresavusios inkstų 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)

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys (kodas pagal TLK – 10AM –C34).

## 1.4. Siūlomi apribojimai

Suaugusiųjų lokaliai progresavusio arba metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui po chemoterapijos.

## 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 antigenus 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

## OPDIVO monoterapija

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

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 checked="" 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. Nivolumabas yra nauja veikioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu nesmulkiąsteliniam plaučių vėžiui, kuriam vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti.

### 3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. CheckMate 017. *Brahmer J. Et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer (CheckMate 017). N Engl J Med 2015;373:123-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627.*
2. CheckMate 057. *Borghaei, H. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer (CheckMate 057). N Engl J Med, 2015;373(17), 1627–1639. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643>.*

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**		
CheckMate 017	1			0			1	2
CheckMate 057	1			0			1	2

\* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balu

\*\* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balu

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

#### • CheckMate 017

Tai randomizuotas, atviras, III fazės klinikinis tyrimas, lyginantis nivolumabo ir docetakselio efektyvumą ir saugumą gydant pacientus, sergančius plokščialąstelinio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kurių liga progresavo po ankstesnės chemoterapijos.

Tyrimė dalyvavusiems pacientams buvo diagnozuotas IIIB ar IV stadijos plokščialąstelinis nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, kuris atsinaujino po ankstesnės terapijos platinos preparatais. Į tyrimą buvo atrinkti ne jaunesni nei 18 m. pacientai, kurių būklė pagal ECOG (Rytų kooperatine onkologijos grupė, angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) buvo įvertinta 0 ar 1. Pacientų amžiaus mediana buvo 63 metai; dauguma jų buvo vyrai, būklė pagal ECOG buvo 1 balas, sirgo IV stadijos vėžiu ir rūkė (nivolumabo grupėje 90%, docetakselio grupėje 94%).

272 pacientai buvo randomizuoti į dvi grupes: nivolumabo (3 mg/kg kas 2 sav.) (n=135) ir docetakselio (75 mg/m<sup>2</sup> kas 3 sav.) (n=137). Randomizacija buvo stratifikuota pagal ankstesnį paklitakselio vartojimą (paklitakselio buvo vartoję 34% pacientų).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (eng. *overall survival* – OS). Antrinės vertinamosios baigtys buvo: bendrasis atsako dažnis (angl. *overall response rate* – ORR, tyrejo vertinimu), išgyvenamumas be ligos progresijos (eng. *progression free survival*, PFS).

Nivolumabo grupėje 85% pacientų gavo 90% planuoto gydymo nivolumabu; docetakselio grupėje – 69% pacientų.

Bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 9,2 mėn. (95% PI 7,3-13,3 mėn.) nivolumabo grupėje ir 6 mėn. (95% PI 5,1-7,3 mėn.) docetakselio grupėje, rizikos santykis – 0,59 (95% PI 0,44-0,79), p,0,001. Pacientų, išgyvenusių vienerius metus, dalis sudarė 42% (95% PI 34-50) nivolumabo

grupėje ir 24% (95% PI 17-31) docetakselio grupėje.

Bendrojo atsako dažnis nivolumabo grupėje buvo statistiškai patikimai didesnis palyginus su docetakselio, atitinkamai 20% ir 9%,  $p=0,008$ .

PFS mediana nivolumabo grupėje buvo 3,5 mėn. palyginus su 2,8 mėn. docetakselio grupėje, HR 0,62 (95% PI 0,47-0,81),  $p<0,001$ . Laiko iki atsako mediana nivolumabo ir docetakselio grupėse buvo panaši, atitinkamai 2,2 mėn. (1,6-11,8) ir 2,1 mėn. (1,8-9,5).

- CheckMate 057

Tai randomizuotas, atviras, III fazės klinikinis tyrimas lyginantis nivolumabo ir docetakselio efektyvumą ir saugumą pacientams, sergantiems **neplokščialastelinu** nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu. Tyrime dalyvavo 18 metų ir vyresni pacientai, kurių liga progresavo po vieno ankstesnio gydymo platinos deriniu su kitu chemoterapiniu vaistu (gydymas galėjo būti ir palaikomasis) ar jo metu, o fizinė būklė pagal ECOG buvo 0 arba 1. 31% pacientų pradinė fizinė būklė pagal ECOG buvo 0 balų ir 69% – 1 balas. Pacientai, sirgę aktyviomis autoimuninėmis ligomis, simptomine intersticine plaučių liga arba turėję negydytų metastazių smegenyse, į tyrimą nebuvo įtraukiami. Pacientams, kuriems rasti EGFR ar ALK žymenys, buvo leidžiama kartu taikyti gydymą tirozinkinazės inhibitoriais (prieš tyrimą ar tyrimo metu). Taip pat visiems pacientams buvo leidžiama tęsti ar pradėti palaikomąjį gydymą pemetreksedu, bevacizumabu ar erlotinibu.

582 pacientai buvo randomizuoti į dvi grupes: nivolumabo (3 mg/kg kas 2 sav.) ( $n=292$ ) ir docetakselio (75 mg/m<sup>2</sup> kas 3 sav.) ( $n=290$ ).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (OS).

Antrinės vertinamosios baigtys buvo objektyvaus atsako dažnis (eng. *objective response rate*, ORR) ir PFS, kurie buvo vertinti tyrėjų.

Taip pat atlikta iš anksto numatyta pograpių analizė, siekiant vertinti veiksmingumą pagal naviko PD-L1 raišką (iš anksto numatyti raiškos lygiai buvo 1%, 5% ir 10%). Vertinimas pagal atskirus PD-L1 raiškos intervalus į iš anksto numatytą analizę įtrauktas nebuvo, kadangi imties dydžiai intervalų ribose buvo maži.

Po 13,2 mėnesio stebėjimo numirė 65% (190/292) nivolumabo grupės pacientų 77% (223/290) docetakselio grupės pacientų. OS mediana buvo statistiškai patikimai ilgesnė nivolumabo grupėje negu docetakselio grupėje, atitinkamai 12,2 mėn. (95% PI 9,7-15) ir 9,4 mėn. (95% PI 8,1-10,7), rizikos santykis 0,73 (95,92% PI 0,59-0,89);  $p=0,002$ .

Po dviejų stebėjimo metų nivolumabo grupėje 29% (81/292) pacientų buvo gyvi palyginti su 16% (45/290) pacientų docetakselio grupėje; HR: 0,75 (95% PI 0,63-0,91). Bendrojo išgyvenamumo mediana nivolumabo grupėje buvo 12,2 mėn. ir 9,5 mėn. docetakselio grupėje.

PFS mediana nivolumabo grupėje buvo 2,3 mėn. palyginus su 4,2 mėn. docetakselio grupėje. Tačiau po vienerių metų PFS dažnumas buvo 19% nivolumabo grupėje ir 8,1% docetakselio grupėje. 71 nivolumabo grupės pacientas tęsė gydymą po pradinės progresijos, ir 16 jų nustatytas netipinė nauda – jiems pasireiškė atsakas į gydymą po pradinės ligos progresijos.

Bendrojo atsako dažnis nivolumabo ir docetakselio grupėse buvo atitinkamai 19% (95% 15 iki 24%) ir 12% (95% PI 9 iki 17%),  $p=0,02$ . Laiko iki atsako mediana nivolumabo ir docetakselio grupėse buvo panaši, atitinkamai 2,1 mėn. ir 2,6 mėn. Atsako trukmės mediana nivolumabo ir docetakselio grupėse buvo atitinkamai 17,15 mėn. ir 5,55 mėn.

Naviko PD-L1 žymenų raiška buvo nustatyta prieš skiriant gydymą. Iš visų 582 randomizuotų pacientų, 455 (78%) pacientams buvo kiekybiškai nustatyta PD-L1 raiška. Naviko PD-L1 raiškos lygmenys abiejose (nivolumabo ir docetakselio) gydymo grupėse buvo pasiskirstę panašiai vertinant kiekvieną iš anksto numatytą PD-L1 raiškos lygmenį:  $\geq 1\%$  (53% ir 55%),  $\geq 5\%$  (41% ir 38%) ir  $\geq 10\%$  (37% ir 35%). Bet kokio iš anksto numatyto PD-L1 raiškos lygmens nivolumabo grupės pacientams buvo didesnė palankaus poveikio išgyvenimui tikimybė palyginti su docetakselio grupės pacientais, o pacientų, kurių naviko PD-L1 raiška buvo maža arba jos nebuvo, išgyvenamumas grupėse buvo panašus. Vertinant ORR, didėjanti PD-L1 raiška buvo susijusi su didesniu ORR.

Per pirmuosius 3 mėnesius mirė didesnė dalis nivolumabo grupės pacientų (59/292, 20,2%), palyginti su docetakselio grupės pacientais (44/290, 15,2%). *Post-hoc* žvalgomosios daugiaveiksnes analizės rezultatai parodė, kad didesnė mirties rizika per pirmuosius 3 mėnesius gali būti pacientams, kuriems yra blogesnę prognozę rodančių veiksnių, kurių liga agresyvesnė ir kartu maža (pvz., < 50%) naviko PD-L1 raiška arba jos nebuvimas. Pogrūpių analizės metu nebuvo patvirtintas palankus poveikis išgyvenimui (palyginti su docetakselio poveikiu) pacientams, kurie niekada nerūkė ar kurių navike buvo EGFR aktyvinančių mutacijų. Vis dėlto, kadangi pacientų skaičius buvo mažas, galutinių išvadų remiantis šiais duomenimis padaryti negalima.

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

- CheckMate 017

Bet kokio laipsnio nepageidaujami poveikiai nivolumabo ir docetakselio grupėje pasireiškė atitinkamai 76 (58%) ir 111 (86%) pacientų. 3-4 laipsnio nepageidaujami poveikiai nivolumabo ir docetakselio grupėje pasireiškė atitinkamai 9 (7%) ir 71 (55%) pacientui. Nivolumabo grupėje nė vienam pacientui nepasireiškė 5 laipsnio nepageidaujamas reiškinys, palyginus su docetakselio grupe, kurioje 2% pacientų patyrė 5 laipsnio nepageidaujamą reiškinį. Dažniausi su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai nivolumabo grupėje buvo nuovargis (16%), apetito sumažėjimas (11%) ir išsekimas (10%); o docetakselio grupėje – neutropenija (33%), nuovargis (33%), alopecija (22%) ir pykinimas (23%). Nivolumabo grupėje nepasireiškė nei vienas febrilinės neutropenijos atvejis, docetakselio grupėje febrilinė neutropenija pasireiškė 13 (10%) pacientų. Dėl nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo gydymo nebaigė mažiau pacientų nivolumabo grupėje, palyginus su docetakselio grupe, atitinkamai 3% ir 10%.

- CheckMate 057

Su gydymu susijusių nepageidaujamų reiškinų dažnis nivolumabo ir docetakselio grupėse buvo atitinkamai 69% ir 88%, iš kurių 3 ir 4 laipsnio nepageidaujamų reiškinų buvo atitinkamai 10% ir 54%. Dažniausi su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai nivolumabo grupėje buvo nuovargis (16%), pykinimas (12%), sumažėjęs apetitas (10%) ir astenija (10%), o docetakselio grupėje – neutropenija (31%), nuovargis (29%), pykinimas (26%) ir alopecija (25%). Febrilinė neutropenija nivolumabo grupėje nepasireiškė nė vienam pacientui, o docetakselio grupėje pasireiškė 27 (10%) pacientams, iš kurių 26 pacientams febrilinė neutropenija buvo 3-4 laipsnio. Sunkių su gydymu susijusių nepageidaujamų reiškinų dažnis nivolumabo grupėje buvo mažesnis nei docetakselio, atitinkamai 7% ir 20% pacientų patyrė bet kokio laipsnio su gydymu susijusius nepageidaujamus reiškinis, iš kurių atitinkamai 5% ir 18% pacientų patyrė 3-4 laipsnio su gydymu susijusius nepageidaujamus reiškinis.

### 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, pogrūpiui	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, pogrūpiui***	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 sukeltas 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 pogrūpis – 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 balų.

Nivolumabas yra žmogaus imunoglobulino G4 monokloninis antikūnas, kuris prisijungia prie programuojamo žuvimo pirmųjų receptorių (PD-1) ir blokuoja jų sąveiką su PD-L1 ir PD-L2 ligandais.

Nivolumabas yra nauja veikioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu nesmulkiąsteliniam plaučių vėžiui, kuriam vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti. Jis skirtas lokaliai progresavusio arba metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui po chemoterapijos (antraeilis gydymas).

Vertinimui buvo pateikti du III fazės randomizuoti, atviri klinikiniai tyrimai, kuriuose nivolumabo efektyvumas ir saugumas buvo lygintas su docetakselio chemoterapija.

Remiantis CheckMate-017 klinikinio tyrimo rezultatais, nivolumabas statistiškai patikimai prailgino bendrojo išgyvenamumo medianą 3,2 mėn. pacientams, sergantiems **plokščialąstelinio** nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu po nesėkmingos chemoterapijos platinos preparatais. Remiantis CheckMate-057 tyrimo duomenimis, nivolumabas statistiškai patikimai prailgino bendrojo išgyvenamumo medianą 2,8 mėn. pacientams su **neplokščialąstelinio** nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu. Be to nivolumabas sukėlė mažiau nepageidaujamų poveikių negu docetakselis.

Tarnyba, įvertinusi pateiktus ir kitus prieinamus duomenis, teigia, kad nivolumabas daliai pacientų gali suteikti pridėtinę terapinę naudą.

Viršininkas



Gintautas Barcys

