



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių
kompensavimo komisijai

Nr.

Kopija: UAB "Johnson & Johnson"
El. paštas: lt@its.jnj.com

Į 2019-12-27 Nr. SD-496

**DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS VAISTINIO PREPARATO ERLEADA
(APALUTAMIDUM) TERAPINEI VERTEI NUSTATYTI**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo UAB „Johnson & Johnson“ (toliau – Pareiškėjas) pateiktą papildomą medžiagą Erleada (*Apalutamidum*) terapinės vertės nustatymui.

Tarnyba primena, kad Apalutamidas yra selektyvus androgenų receptorių (AR) inhibitorius. Pareiškėjas siūlo kompensuoti vaistinį preparatą priešinės liaukos (prostatos) piktybiniam navikui gydyti (TLK-10-AM C61) pagal registruotą indikaciją: *Erleada yra skirtas nemetastazavusio kastracijai atsparaus prostatos vėžio (NM-KAPV) gydymui suaugusiems vyrams, kuriems yra didelė metastazinės ligos išsivystymo rizika*. Pirminiam vertinimui buvo pateiktas vienas klinikinis tyrimas SPARTAN, kuriame vaistinis preparatas apalutamidas įrodė, jog prailgina išgyvenamumą be metastazių ~24 mėn., lyginant su placebo. Tačiau pateikto vertinimui klinikinio tyrimo protokolas tyrimo eigoje buvo taisytas ir **paskutiniame** SPARTAN klinikinio tyrimo protokole antrinių vertinamųjų baigčių svarbos hierarchija ir statistinės analizės planas yra galimai pakeistas, tačiau cenzuruotas (klinikinio tyrimo SPARTAN protokolo 8 versijos punktas 13.2.2), o tai padarė teisingą klinikinio tyrimo duomenų interpretaciją neįmanomą. Be to į klinikinį tyrimą įtrauktiems pacientams buvo tęsiama androgenų deprivacijos terapija, kitais vaistiniais preparatais tačiau nėra duomenų apie tai kiek ir kokių vaistinių preparatų buvo skiriama po randozimacijos. Todėl gydymo intensyvumas apalutamido ir placebo grupėse buvo galimai nevienodo intensyvumo. Pareiškėjo pateikti duomenys taip pat nėra tinkami išgyvenamumui be metastazių, kaip bendrojo išgyvenamumo surogatinės baigties validavimui, skiriant gydymą apalutamidu. Sprendimas priimtas remiantis tuo, kad nebuvo duomenų nurodančių jog į validacijai pateiktą analizę (publikacija *Xie et al, 2017*) buvo įtraukta pacientų populiacija atitinkanti SPARTAN klinikinio tyrimo įtraukimo kriterijus, be to pagrindinis

Biudžetinė įstaiga, Žirmūnų g.139A, LT-09120 Vilnius,
tel. (8 5) 263 9264, faks. (8 5) 263 9265, el. p. vvkt@vvkt.lt
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 191351864



Tikime laisve

1990 KOVO 11

gydymo metodas įtrauktuose tyrimuose buvo spindulinė terapija. Atsižvelgiant į tai, kad SPARTAN klinikinio tyrimo interpretavimui būtini duomenys buvo cenzūruoti viešai prieinama klinikinio tyrimo protokole, arba nepateikti traktuojama, kad vaistinio preparato terapinė vertė yra abejotina, nes nustatyti kritiniai klinikinio tyrimai trūkumai, turintys įtakos rezultatų interpretacijai, todėl terapinė nauda buvo vertinama 8 balais.

Literatūra:

1. *Clinical Study SPARTAN Protocol, Amendment 9, March 2019. Janssen Research & Development. Data on file (konfidenciali informacija).*
2. *Clinical Study SPARTAN Report, May 2017, p. 696-745. Janssen Research & Development. Data on file (konfidenciali informacija).*
3. *M. R. Smith, F. Saad, S. Chowdhury et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. N Engl J Med 2018; 378: 1408-1418.*
4. *E.J. Small, F. Saad, S. Chowdhury et al. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. Annals of Oncology 0: 1–8, 2019. doi:10.1093/annonc/mdz397*
5. *Topline results of the 2nd interim analysis (IA #2) of SPARTAN study. April 2019. Janssen Research & Development. Data on file (konfidenciali informacija).*
6. *Clinical Study SPARTAN Report, May 2017, p. 82-84, 155-175. Janssen Research & Development. Data on file (konfidenciali informacija).*
7. *F. Saad, D. Cella, E. Basch et al. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018; 19: 1404–16. Supplementary appendix, 1-43.*
8. *U.S. Food and Drug Administration (FDA). Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer: Considerations for metastasis-free survival endpoint in clinical trials. Guidance for Industry (draft guidance). <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/nonmetastatic-castration-resistant-prostate-cancer-considerations-metastasis-free-survival-endpoint>*
9. *N.I. Cherny, U. Dafni, J. Bogaerts et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Annals of Oncology 28: 2340–2366, 2017.*
10. *B. Bhindi, R.J. Karnes. Novel Nonsteroidal Antiandrogens and Overall Survival in Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. European Urology 2018; 74: 534-535.*
11. *W. Xie, M.M. Regan, M. Buyse et al. Metastasis-Free Survival Is a Strong Surrogate of Overall Survival in Localized Prostate Cancer. J Clin Oncol 2017; 35: 3097-3104.*
12. *A. Mori, K. Hashimoto, Y. Koroki et al. The correlation between metastasis-free survival and overall survival in non-metastatic castration resistant prostate cancer patients from the Medical Data Vision claims database in Japan. Current Medical Research and Opinion 2019, VOL. 35, NO. 10, 1745–1750.*
13. *Priedas 1. Projection of survival beyond the SPARTAN trial. Priedas 2. Bendrojo išgyvenamumo ekstrapoliacijos rezultatai naudojant log-logistic ir Weibull metodus (Excel failas)*

Dėl randomizacijos metodo klinikiniame tyrime SPARTAN

Pareiškėjas nesutinka su Tarnybos atliktu randomizacijos vertinimu pagal *Jadad* kriterijus, jog randomizacijos metodas taikytas SPARTAN klinikiniame tyrime yra netinkamas ir pateikia randomizacijos metodo aprašymą. Tarnyba pabrėžia, kad tyrimo protokole ir pateiktoje publikacijoje nėra nurodyta, kad po randomizacijos tiriamasis ir/arba tyrėjai nežinojo į kokią grupę pateko tiriamasis t.y. buvo atlikta *concealed allocation*. Todėl randomizacijos vertinimas pagal *Jadad* kriterijus nesikeičia.

Dėl gydymo androgenų deprivacijos terapija

Pareiškėjas pateikė duomenis apie androgenų deprivacijos terapiją (toliau – ADT), skirtą po pacientų randomizacijos SPARTAN klinikiniame tyrime. Šie duomenys buvo neprieinami pirminio vertinimo metu, todėl Tarnyba nurodė, kad tai yra vienas iš paraiškos trūkumų.

Pareiškėjas pateikė SPARTAN klinikinio tyrimo ataskaitos (*angl. clinical study report*, toliau - CSR) dalį [2], kurioje pateiktas gydymo ADT intevysimo palyginimas tarp tiriamosios ir kontrolinių grupių (**konfidenciali informacija**).

Tarnyba vertina, kad gydymas ADT tarp grupių buvo tolygus ir konstatuoja, kad šis paraiškos trūkumas yra pašalintas.

Dėl klinikinio tyrimo SPARTAN protokolo pataisymų

Tarnyba pirminio vertinimo metu konstatavo, kad teisingas SPARTAN klinikinio tyrimo duomenų interpretavimas yra negalimas, nes naujausioje viešai prieinamoje klinikinio tyrimo protokolo versijoje antrinių vertinamųjų baigčių hierarchija buvo cenzūruota, o protokolo statistinės analizės plane buvo nurodyta, kad antrinės vertinamosios baigtys bus analizuojamos hierarchiniu principu. Atsižvelgiant į tai pareiškėjas pateikė 9 (galutinę) klinikinio tyrimo SPARTAN protokolo versiją [1] (**konfidenciali informacija**). Atsižvelgiant į ją antrinės vertinamosios baigtys buvo išdėstytos tokia tvarka:

Atsižvelgiant į Pareiškėjo pateiktą papildomą medžiagą Tarnyba konstatavo, kad šis paraiškos trūkumas (neaiški antrinių vertinamųjų baigčių hierarchija) yra išspręstas.

Bendrojo išgyvenamumo duomenys

Pirminio vertinimo metu pateiktoje bendrojo išgyvenamumo analizėje nebuvo pasiektas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių (RS 0,7; 95 proc. PI 0,47 – 1,04; $p=0,07$) [3]. Antrosios tarpinės analizės metu taip pat nepasiektas statistiškai reikšmingas bendrojo išgyvenamumo skirtumas tarp tiriamosios ir kontrolinių grupių, nes p reikšmė buvo didesnė nei reikalinga remiantis O’Brien–Fleming ribomis, kurios buvo nustatytos šiai tarpinei analizei. Remiantis Pareiškėjo pateikta publikacija [4] ir konfidencialia medžiaga [5] siektina p reikšmė šios tarpinės analizės metu buvo **<0,0121**, tuo tarpu bendrojo išgyvenamumo RS 0,75; 95% PI 0,59–0,96; **$p=0,0197$** . Tarnyba sutinka, kad tyrime įvykęs pacientų perėjimas iš kontrolinės į tiriamąją grupę (*angl. cross over*, tai padarė 19proc. kontrolinės grupės pacientų) apsunkina rezultatų interpretavimą, tačiau tikslių rezultatų nebuvimas neįrodo pranašumo pagal bendrąjį išgyvenamumą egzistavimo t.y. bendrojo išgyvenamumo duomenų iškraipymas dėl *cross over*, nereiškia, kad tiriamojame grupėje būtų pasiekti geresni bendrojo išgyvenamumo rezultatai nei kontrolinėje grupėje. Tarnyba Pareiškėjo pateiktas *cross over* įtaką minimizuojančias analizes traktuoja kaip netinkamas terapinei vertei nustatyti, be to šios analizės duomenų abejotiną tikslumą iliustruoja ir tas faktas, kad nepaisant palankių rezultatų klinikinis tyrimas SPARTAN yra tęsiamas iki bus įvykusios 427 pacientų mirtys [4].

Tarnyba vertina, kad pacientams SPARTAN klinikiniame tyrime gavusiems apalutamidą bendrojo išgyvenamumo pranašumas nėra įrodytas.

Dėl gyvenimo kokybės rodiklių

Pareiškėjas pateikė papildomus gyvenimo kokybės duomenis. Remiantis SPARTAN klinikinio tyrimo CSR [6] (konfidenciali informacija)

Atsižvelgiant į tai Tarnyba konstatuoja, kad gyvenimo kokybės duomenys surinkti SPARTAN klinikiniame tyrime, nėra tinkami terapinei vertei nustatyti.

Dėl vertinamosios baigties nemetastazavusio prostatos vėžio tyrimuose

Pareiškėjas remdamaisi FDA rekomendacijomis [8] teigia, jog išgyvenamumas be metastazių yra tinkama pagrindinė klinikinio tyrimo vertinamoji baigtis. Tarnyba primena, kad vaisto registracija (*angl. marketing authorisation*), kurios pagrindinis tikslas yra parodyti, jog vaisto nauda nusveria jo potencialią žalą ir sveikatos technologijų vertinimas (*angl. health technology assesment*), kurio tikslas yra įrodyti, vaisto pranašumą prieš esamus gydymo metodus yra dvi skirtingos procedūros. Tarnyba neginčija fakto, kad išgyvenamumas be metastazių yra tinkama vertinamoji baigtis vaisto registracijai, tačiau žvelgiant iš sveikatos technologijų vertinimo perspektyvos, nusistovėjusi praktika reikalauja, jog onkologinėms ligoms gydyti skirti vaistai įrodytų bendrojo išgyvenamumo pranašumą prieš Lietuvoje prieinamą gydymą.

Pareiškėjas taip siūlo remtis ESMO *Magnitude of Clinical Benefit Score* (toliau – MCBS) v1.1. [9] Tarnyba pažymi, kad tai nėra patvirtintas metodas terapinei vertei nustatyti ir šio įrankio šiam tikslui nenaudoja. Tarnyba taip pat pabrėžia, kad vertinant pagal MCBS skalę vaistai, kurie nėra įrodę bendrojo išgyvenamumo prailgėjimo, gyvenimo kokybės pagerėjimo, mažesnio toksiškumo daug balų nesurenka.

Pareiškėjas taip pat pateikia metanalizės [10] santrauką, kurioje bendrai analizuojami apalutamido ir enzalutamido bendro išgyvenamumo ir išgyvenamumo be metastazių duomenys. Atsižvelgiant į tai, kad taik tik metanalizės santrauka, o joje naudojami tie patys nebrandūs išgyvenamumo duomenys iš SPARTAN klinikinio tyrimo, traktuojama, kad šie duomenys terapinei vertei nustatyti yra netinkami. Pareiškėjo pateikta Xie *et al*, 2017 [11] publikacija Tarnybos jau buvo vertinta pirminio vertinimo metu, o pateiktas naujas šaltinis Mori *et al*, 2019 [12] išgyvenamumo be metastazių, kaip bendrojo išgyvenamumo surogatinės vertinamosios baigties validacijai įrodyti nėra tinkamas. Mori *et al*, 2019 publikacijoje naudojami registro, o ne klinikinių tyrimų duomenys, be to pasiekti koreliacijos koeficientai nesiekia reikalingų 0,85. Tarnybos vertinimo išgyvenamumas be metastazių nėra vertinamoji baigtis įrodanti pridėtinę terapinę vertę, o minėtos vertinamosios baigties koreliacija su bendru išgyvenamumu nėra įrodyta.

Bendrojo išgyvenamumo ekstrapoliacijos rezultatai

Pareiškėjo pateikta bendrojo išgyvenamumo ekstrapoliacija SPARTAN klinikiniame tyrime terapinei terapinei vertei nustatyti Tarnybos vertinama nebus [13]. Tai nėra priimtinas metodas bendrajam išgyvenamumui įrodyti.

Išvada

Pareiškėjas pateikė papildomą medžiagą, kurioje buvo nurodyta antrinių vertinamųjų baigčių hierarchija, bei įrodė, kad ADT buvo tolygi tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių, todėl Tarnyba traktuoja, kad esminiai pirminės paraiškos trūkumai yra pašalinti.

Atsižvelgiant į tai, kad vaistinis preparatas apalutamidas įrodė, jog prailgina išgyvenamumą be metastazių (40,5mėn. tiriamojoje grupėje prieš 16,2mėn. kontrolinėje grupėje), tačiau neįrodė, jog prailgina bendrą išgyvenamumą, Tarnyba traktuoja, kad vaistinio preparato terapinė nauda yra

nesiskirianti, nes pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu ir skiria **10 balų**.

Viršininkas

Gytis Andrulionis