



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

2019-06-03

Nr. (118)AR-24.11

Kopija: UAB „Swixx Biopharma“  
Bokšto g. 1-3, LT-01126 Vilnius  
El. paštas: saulius.zemaitis@swixxbiopharma.com

2019-06-28 Nr. (1.2.10.3-25)10-4207

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO  
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 tirpalui*

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) ir bendras išgyventas laikas (angl. overall survival, OS) vartojant nivolumabą kartu su ipilimumabu, palyginus su nivolumabo monoterapija, nustatytas tik esant mažai naviko PD-L1 raiškiai.

*Adjuvantinis melanomos gydymas*

OPDIVO yra skirtas pažeidusios limfmazgius arba metastazavusios melanomos, pilnai pašalintos operacijos būdu, adjuvantinei monoterapijai suaugusiesiems.

*Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV)*

OPDIVO yra skirtas suaugusiųjų lokaliai progresavusio arba metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio monoterapijai po anksčiau taikytos chemoterapijos.

*Inkstų ląstelių karcinoma (ILK)*

OPDIVO yra skirtas suaugusiųjų progresavusio inkstų ląstelių karcinomos monoterapijai po ankstesnio gydymo. OPDIVO derinys su ipilimumabu yra skirtas suaugusių pacientų vidutinės ir didelės rizikos progresavusios inkstų ląstelių karcinomos pirmos eilės gydymui.

*Klasikinė Hodžkino limfoma (kHL)*

OPDIVO yra skirtas suaugusių pacientų atsinaujinusios arba atsparios klasikinės Hodžkino limfomos monoterapijai po autologinės kamieninių ląstelių transplantacijos (AKLT) ir gydymo brentuksimabo vedotinu.

*Galvos ir kaklo plokščiųjų ląstelių vėžys (GKPLV)*

OPDIVO yra skirtas suaugusiųjų atsinaujinusio ar metastazavusio galvos ir kaklo plokščiųjų ląstelių vėžio, progresavusio taikant gydymą, platinos preparatais arba po jo, monoterapijai.

#### *Urotelio karcinoma*

OPDIVO yra skirtas suaugusiųjų lokaliai progresavusios neoperuojamos arba metastazavusios urotelio karcinomos monoterapijai po neveiksmingo ankstesnio gydymo, kurioje sudėtyje buvo platinos.

#### Dozavimas adjuvantiniam melanomos gydymui

Rekomenduojama leisti 3 mg/kg OPDIVO (nivolumabo) į veną per 60 min. kas 2 savaites. Maksimali OPDIVO vartojimo adjuvantiniam gydymui trukmė yra 12 mėn.

#### Veikimo mechanizmas

Nivolumabas yra žmogui pritaikytas imunoglobulinas 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 receptoriai 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.

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

Pažeidusios limfmazgius arba metastazavusios melanomos, pilnai pašalintos operacijos būdu, adjuvantinei monoterapijai suaugusiesiems (kodas pagal TLK-10AM –C43).

#### 1.4. Siūlomi apribojimai

Iki 12 mėnesių gydymo kursui.



#### *Adjuvantinis melanomos gydymas*

OPDIVO yra skirtas pažeidusios limfmazgius arba metastazavusios melanomos, pilnai pašalintos operacijos būdu, adjuvantinei monoterapijai suaugusiesiems.

Šiuo metu melanomos adjuvantiniam gydymui kompensujamų vaistinių preparatų nėra.

#### 3. Terapinės naudos vertinimas

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

*Weber JS et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med 2017;377:1824-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1709030.*

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma	
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Jei aprašytas randomizacijos metodas, ar jis tinkamas?		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Jei aprašytas dvigubo aklumo metodas, ar jis tinkamas?			Ar aprašyta, kiek tiriųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
Weber JS et al.	1			1			1	3

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

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

#### PASTABA

Pareišejas turėtų pateikti originalų straipsnį, o ne tik nuorodą į literatūros šaltinį.

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Tai randomizuotas, dvigubai aklas, III fazės klinikinis tyrimas, kurio tikslas buvo palyginti nivolumabo efektyvumą ir saugumą su ipilimumabo efektyvumu ir saugumu, suaugusiems pacientams, sergantiems IIIB, IIIC ar IV stadijos melanoma po visiškios rezekcijos. Į tyrimą buvo įtraukti 906 pacientai, kurie santykiu 1:1 buvo randomizuoti į nivolumabo ir ipilimumabo grupes. Randomizacija buvo stratifikuota pagal ligos stadiją (IIIB, IIIC, IV M1a, IV M1b, IV M1c) ir PD-L1 (neigiamas ar tarpinis vs. teigiamas) pagal 5% raiškos lygį. Nivolumabo grupės pacientams buvo skirta intraveninė nivolumabo 3 mg/kg infuzija, kas 2 savaites, o ipilimumabo grupės pacientams – intraveninė ipilimumabo 10 mg/kg infuzija kas 3 savaites pirmas 4 dozes, vėliau skiriant kas 12 savaičių bei abiem grupėms buvo skiriamas atitinkamams placebo. Gydytas buvo tęsiamas 12 mėnesių arba iki ligos recidyvavimo, arba iki nepriimtino vaistų toksiškumo, arba iki atsisakymo dalyvauti klinikiniam tyrimui.

#### Įtraukimo kriterijai:

1. 15 metų ir vyresni pacientai
2. ECOG statusas 0 arba 1.
3. Visiškai chirurgiškai pašalinta histologiškai patvirtinta melanoma su metastazėmis į sritinius limfmazgius ar atokiosiomis metastazėmis. Rezekcija turėjo būti atlikta 12 savaičių laikotarpiu iki randomizacijos.
4. III B/C arba IV stadijos melanoma (pagal Amerikos Jungtinio Vėžio Komiteto 2009 m. klasifikaciją, 7 leidimas) prieš chirurginę operaciją
5. Netaikytas kitoks nei chirurginis gydymas

#### Neįtraukimo kriterijai:

1. Nustatytas karcinomatozinis meningitas.
2. Akies melanoma
3. Sisteminis gliukokortikoidų naudojimas
4. Kitas nei melanoma piktybinis navikas, nesant visiškios remisijos, daugiau nei 3 metus
5. Nustatyta arba įtariama bet kokia autoimuninė liga.
6. Skirtas antinavikinis gydymas prieš arba po chirurginio melanomos gydymo

Pagrindinė vertinamoji baigtis: išgyvenamumas be ligos recidyvavimo (IBLR), kuris buvo apibrėžtas kaip laikas nuo randomizacijos iki pirmojo recidyvo (vietinio, regioninio ar tolimųjų metastazių), naujos pirminės melanomos ar mirties dėl bet kokios priežasties.

Antrinės vertinamosios baigtys: bendrasis išgyvenamumas (BI), saugumas ir nepageidaujamų reiškinių profilis, IBLR pagal PD-L1 ekspresijos, gyvenimo kokybės pokytis (HRQoL).

Statistinė analizė. Galutinei IBLR analizei buvo suplanuota 800 pacientų imtis po mažiausiai 36 mėnesių stebėjimo. Galutinei analizei reikėjo bent 450 įvykių, kad 85% tyrimo galia būtų nustatytas ligos 0,75 recidyvo ar mirties rizikos santykis, taikant 0,05 dviejų pusių I tipo klaidos dažnį. Pagal protokolo pakeitimus, buvo atlikta tarpinė analizė po 18 mėnesių stebėjimo laikotarpio. Šios analizės metu buvo įvykę 360 iš 450 (80%) numatytų įvykių. Stabdymo riba buvo paremta įvykusiais 360 įvykiais naudojant *Lan-DeMets* alfa leistinąją funkciją su *O'Brien-Fleming* ribomis. **Kritinis RS buvo 0,78, o koreguotas alfa lygis – 0,0244 (dvipusis).**

Pradinės tiriamųjų charakteristikos. Demografinės ir klinikinės charakteristikos buvo panašios tarp grupių (1 lentelė).

**Lentelė 1. Pradinės tiriamųjų charakteristikos**

	<i>Nivolumabas</i> (n=453)	<i>Ipilimumabas</i> (n=453)
Lytis – no. (%)		
Vyrų	258 (57.0)	269 (59.4)
Moterų	195 (43.0)	184 (40.6)
Amžius		
Vidutinis ( nuo-iki)	56 (19–83)	54 (18–86)
Pasiskirstymas – no. (%)		
<65 metų	333 (73.5)	339 (74.8)
nuo 65 iki 75 metų	103 (22.7)	101 (22.3)
virš 75 metų	17 (3.8)	13 (2.9)
Ligos stadija pradedant tyrimą-n. (%)		
IIIB	163 (36.0)	148 (32.7)
IIIC	204 (45.0)	218 (48.1)
IV	82 (18.1)	87 (19.2)
Kita	2 (0.4)	0
Nenustatyta	2 (0.4)	0
Limfmazgių pažeidimas III stadijos pacientams -n. (%)		
Mikroskopinis	125 (27.6)	134 (29.6)
Makroskopinis	219 (48.3)	214 (47.2)
Nenustatyta	25 (5.5)	18 (4.0)
Naviko išopėjimas III stadijos pacientams – n. (%)		
Taip	153 (33.8)	135 (29.8)
Ne	201 (44.4)	216 (47.7)
Nenustatyta	15 (3.3)	15 (3.3)
Metastazės IV stadijos pacientams -n. (%)		
M1a	50 (11.0)	51 (11.3)
M1b	12 (2.6)	15 (3.3)

M1c be smegenų pažeidimo	14 (3.1)	15 (3.3)
M1c su smegenų pažeidimu	6 (1.3)	6 (1.3)
Melanomos potipis n. (%)		
Odos	388 (85.7)	378 (83.4)
padų ir delnų	16 (3.5)	17 (3.8)
Gleivinių	16 (3.5)	13 (2.9)
Kita	33 (7.3)	45 (9.9)
PD-L1 raiška-n. (%)		
<5%	275 (60.7)	286 (63.1)
≥5%	152 (33.6)	154 (34.0)
Nenustatyta	26 (5.7)	13 (2.9)
BRAF statusas – n. (%)		
Mutacija yra	187 (41.3)	194 (42.8)
Mutacijos nėra	197 (43.5)	214 (47.2)
Nenustatyta	69 (15.2)	45 (9.9)

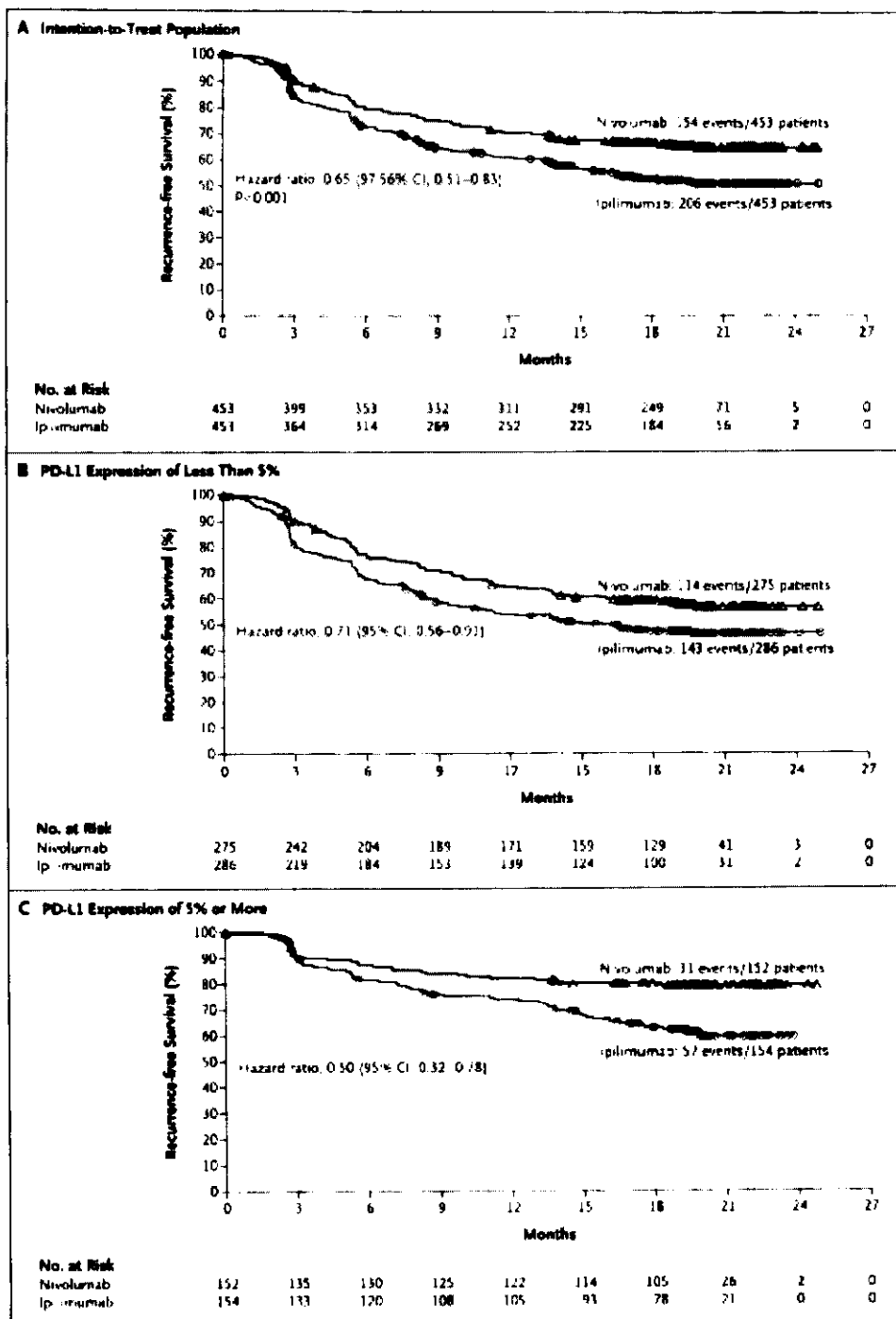
### Rezultatai.

*ITT (angl. intention-to-treat) populiacija.* Duomenys analizuoti 2017 metų gegužės 15 dieną, kuomet minimali stebėjimo mediana buvo 18 mėnesių (mediana 19,5 mėnesių). Šios analizės metu, visi 905 pacientai gydymą jau buvo baigę. Iš viso 397 iš 905 užbaigė 1 metų gydymo kursą: 275 iš 452 (60,8%) nivolumabo grupėje ir 122 iš 453 (26,9%) ipilimumabo grupėje. Paskesnis priešvėžinis gydymas buvo skirtas 129 (28,5%) pacientams nivolumabo grupėje ir 171 (37,7%) ipilimumabo grupėje. Analizės metu, **IBLR mediana nebuvo pasiekta nė vienoje gydymo grupėje**. 12 mėnesių IBLR dažnis buvo 70,5% (95% PI 66,1-74,5) nivolumabo grupėje ir 60,8% (95% PI 56,0-65,2) ipilimumabo grupėje; 18 mėnesių IBLR dažniai buvo 66,4% (95% PI 61,8-70,6) ir 52,7% (95% PI 47,8-57,4). Tyrėjų vertinimu, ligos recidyvas ar mirtis buvo nustatyta 154 iš 453 (34,0%) pacientų nivolumabo grupėje ir 206 iš 453 (45,5%) pacientų ipilimumabo grupėje, recidyvo ar mirties rizikos santykis (**RS**) **0,65 (97,56% PI 0,51-0,83, p<0,001** (Pav. 1A) .

*Naviko PD-L1 ekspresija.* Pogrupių analizė pagal PD-L1 ekspresijos lygį buvo iš anksto numatyta, jos rezultatai atitiko pagrindinės analizės rezultatus, visi, analizė nebuvo pritaikyta dauginiams palyginimams.

Pacientų, kurių navikų PD-L1 raiška buvo <5%, 12 mėnesių IBLR dažnis nivolumabo grupėje buvo 64,3% (95% PI 58,3-69,7), o ipilimumabo grupėje – 53,7% (95% PI 47,6-59,4) (Pav. 1B).

Pacientų, kurių navikų PD-L1 raiška buvo ≥5%, 12 mėnesių IBLR dažnis nivolumabo grupėje buvo 81,9% (95% PI 74,7-87,2), o ipilimumabo grupėje – 73,8% (95% PI 65,9-80,1) (Pav. 1C).



Pav. 1. IBLR ITT populiacijoje ir pagal PD-L1 ekspresijos lygį.

**Ligos stadija.** IBLR mediana nebuvo pasiekta nei pacientams sergantiems III nei IV stadijos melanoma. Pacientų, sergančių III B/C stadijos melanoma, 12 mėnesių IBLR dažnis buvo 72,3% (95% PI 67,4-76,7) nivolumabo grupėje ir 61,6% (95% PI 56,3-66,5) ipilimumabo grupėje. Pacientų, sergančių IV stadijos melanoma, 12 mėnesių IBLR dažnis buvo 63,0% (95% PI 51,6-72,5) nivolumabo grupėje ir 57,5% (95% PI 46,0-67,4) ipilimumabo grupėje.

Ligos recidyvas ar mirtis nustatyta 120 iš 367 (32,7%) pacientų, sergančių III B/C stadijos melanoma, nivolumabo grupėje ir 163 iš 366 (44,5%) ipilimumabo grupėje (RS 0,65 (95% PI 0,51-0,82) bei 33 iš 82 (40,2%) pacientų, sergančių IV stadijos melanoma, nivolumabo grupėje ir 43 iš 87 (49,4%) ipilimumabo grupėje (RS 0,70 (95% PI 0,45-1,10)).

**Išgyvenamumas be atokiųjų metastazių (IBAM) (žvalgomoji vertinamoji baigtis).** IBAM mediana nebuvo pasiekta nei vienoje gydymo grupėje. Atokiosios metastazės nustatytos 93 iš 369

(25,2%) pacientų nivolumabo grupėje ir 115 iš 366 (31,4%) pacientų ipilimumabo grupėje, RS 0,73 (95%PI 0,55-0,95).

*Gyvenimo kokybė.* Gyvenimo kokybės balai abejose grupėse išliko artimi pradinėms reikšmėms be jokių kliniškai reikšmingų pokyčių vertinant pagal EORTC QLQ-C30 bendrąją sveikatos būklę ar bet kurioje individualioje skalėje, taip pat pagal EQ-5D verčių rodiklius. Skirtumų tarp grupių nenustatyta.

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

Nepageidajami reiškiniai dėl bet kokių priežasčių pasireiškė 96,9% pacientų nivolumabo grupėje ir 98,5% pacientų ipilimumabo grupėje. 3 ar 4 laipsnio nepageidajami reiškiniai, tyrėjų vertinimu susiję su skirtu gydymu, pasireiškė 14,4% pacientų nivolumabo grupėje ir 45,9% ipilimumabo grupėje. Bet kokio laipsnio sunkių nepageidajamų reiškinų dažnis nivolumabo grupėje buvo 17,5%, o ipilimumabo grupėje – 40,4%. Dėl pasireiškusių nepageidajamų reakcijų gydymą nutraukė 9,7% pacientų nivolumabo grupėje ir 42,6% ipilimumabo grupėje. Dėl pasireiškusių 3 ar 4 laipsnio nepageidajamų reakcijų gydymą nutraukė 4,6% pacientų nivolumabo grupėje ir 30,9% pacientų ipilimumabo grupėje. Tyrėjų vertinimu su gydymu susiję nepageidajami reiškiniai, dėl kurių gydymą reikėjo nutraukti, pasireiškė 7,7% pacientų nivolumabo grupėje ir 41,7% pacientų ipilimumabo grupėje. Ipilimumabo grupėje nustatytos dvi mirtys siejamos su toksiniu vaisto poveikiu – viena kaulų čiulpu aplazija ir vienas kolitas), nivolumabo grupėje su vaisto toksiniu poveikiu siejamų mirčių nebuvo nustatyta.

	Nivolumabas (N=452)		Ipilimumabas (N=453)	
	Bet koks	3 ar 4 laipsnio	Bet koks	3 ar 4 laipsnio
Bet koks nepageidajamas reiškinys	438 (96.9)	115 (25.4)	446 (98.5)	250 (55.2)
Su gydymu susijęs nepageidajamas reiškinys	385 (85.2)	65 (14.4)	434 (95.8)	208 (45.9)
Silpnumas	156 (34.5)	2 (0.4)	149 (32.9)	4 (0.9)
Viduriavimas	110 (24.3)	7 (1.5)	208 (45.9)	43 (9.5)
Niežulys	105 (23.2)	0	152 (33.6)	5 (1.1)
Bėrimas	90 (19.9)	5 (1.1)	133 (29.4)	14 (3.1)
Pykinimas	68 (15.0)	1 (0.2)	91 (20.1)	0
Artralgija	57 (12.6)	1 (0.2)	49 (10.8)	2 (0.4)
Astenija	57 (12.6)	1 (0.2)	53 (11.7)	4 (0.9)
Hipotirozė	49 (10.8)	1 (0.2)	31 (6.8)	2 (0.4)
Galvos skausmas	44 (9.7)	1 (0.2)	79 (17.4)	7 (1.5)
Pilvo skausmas	29 (6.4)	0	46 (10.2)	1 (0.2)
ALT padidėjimas	28 (6.2)	5 (1.1)	66 (14.6)	26 (5.7)
AST padidėjimas	25 (5.5)	2 (0.4)	60 (13.2)	19 (4.2)
Makolopapulinis bėrimas	24 (5.3)	0	50 (11.0)	9 (2.0)
Hipofizitas	7 (1.5)	2 (0.4)	48 (10.6)	11 (2.4)
Karščiavimas	7 (1.5)	0	54 (11.9)	2 (0.4)
Bet koks nepageidajamas reiškinys, lėmęs gydymo nutraukimą	44 (9.7)	21 (4.6)	193 (42.6)	140 (30.9)
Su gydymu susijęs nepageidajamas reiškinys, lėmęs gydymo nutraukimą	35 (7.7)	16 (3.5)	189 (41.7)	136 (30.0)

## 3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda, atitinkanti paraiškos duomenis, indikaciją ir skyrimo sąlygas	Balas
Vaistinio preparato terapinė nauda yra abejotina: klinikiniu (-iais) tyrimu (-ais) nėra įrodyta, kad vertinamasis vaistinis preparatas yra pranašesnis (angl. <i>superior</i> ) už placebo, arba nėra įrodyta, kad jis neprastesnis (angl. <i>non-inferior</i> ) negu kitas vaistinis preparatas, arba nustatyti kritiniai klinikinio (-ių) tyrimo (-ų) trūkumai, turintys įtakos rezultatų interpretacijai.	8 ■
Vaistinio preparato terapinė nauda yra nesiskirianti: tik netiesioginiais palyginamaisiais tyrimais įrodyta neprastesnė nauda arba pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu.	9 □
Vaistinio preparato terapinė nauda yra nesiskirianti: bent vienu tiesioginiu palyginamuoju klinikiniu tyrimu, kurio tikslas buvo įrodyti šį vaistinį preparatą esant neprastesnį (angl. <i>non-inferiority</i> ), įrodyta neprastesnė nauda arba pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu.	10 □
Vaistinio preparato terapinė nauda yra pridėtinė: tiesioginiu ar netiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiniu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaistinio preparato pranašumas (angl. <i>superiority</i> ), vertinant pagal pagrindinę ir antrines tiesiogines ar pagrindinę ir antrines validuotas pakaitines vertinamąsias baigtis, prieš palyginamąjį gydymą arba tiesioginiu ar netiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiniu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaistinio preparato pranašumas, vertinant pagal pagrindinę ar antrinę tiesioginę ar pagrindinę ar antrinę validuotą pakaitinę vertinamąją baigtį, prieš placebo arba geriausią palaikomąjį gydymą, nesant palyginamojo gydymo, arba yra įrodytas pranašumas pagal pagrindinę ar antrinę esminę (angl. <i>key secondary</i> ) tiesioginę vertinamąją baigtį tik netiesioginiu palyginimu.	11 □
Vaistinio preparato terapinė nauda yra reikšminga pridėtinė: tiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiniu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaisto pranašumas pagal pagrindinę ar antrinę esminę tiesioginę vertinamąją baigtį prieš palyginamąjį gydymą. Reikšminga pridėtinė nauda gali būti nustatyta tik pagal tiesioginės (arba validuotos pakaitinės) pagrindinės ar antrinės esminės vertinamosios baigties rezultatus.	12 □

## 4. Išvada

Terapinė vertė balais - 8

Nivolumabas – monokloninis antikūnas, blokuojantis PD-1 sąveiką su PD-L1 ir PD-L2, siūlomas kompensuoti pažeidusios limfmazgius arba metastazavusios melanomos, pilnai pašalintos operacijos būdu, adjuvantinei monoterapijai suaugusiesiems pacientams. Ši sąlyga atitinka registruotą indikaciją, papildomų skyrimo sąlygų nesiūloma.

Pagal vertinimui pateiktą klinikinį tyrimą, nivolumabo efektyvumas melanomos adjuvantiniam gydymui pagrįstas tik nebrandžiais nevaliduotos pakaitinės vertinamosios baigties (išgyvenamumo be ligos recidyvo) rezultatais – IBLR mediana nebuvo pasiekta nei tiriamojoje, nei kontrolinėje grupėje. Nors pagal tarpinės analizės duomenis melanomos recidyvo ir mirties rizikos santykis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis nivolumabo grupėje lyginant su kontroline ipilimumabo grupe (0,65 (97,56% PI 0,51-0,83,  $p < 0,001$ ), nesant IBLR medianų, neįmanoma įvertinti absoliutaus efekto dydžio ir jo klinikinio reikšmingumo, o tai yra vertinama kaip kritinis trūkumas, turintis įtakos rezultatų interpretavimui. Be to, Tarnyba atkreipia dėmesį, kad



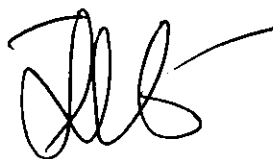
ipilimumabas nėra kompensuojamas adjuvantiniam melanomos gydymui. Atsižvelgiant į tai, Taryba nustato, kad nivolumabo terapinė vertė yra abejotina.

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

CADTH H (Kana da)	<p>pERC recommends to reimburse nivolumab only if the following conditions are met:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cost-effectiveness is improved to an acceptable level</li> <li>• feasibility of adoption is addressed (budget impact)</li> </ul> <p><a href="https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10147NivolumabMelanoma%28Adjuvant%29 FnRec ChairApproved Post 07Mar2019 Final.pdf">https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10147NivolumabMelanoma%28Adjuvant%29 FnRec ChairApproved Post 07Mar2019 Final.pdf</a></p>
SMC (Škotij a)	<p>Nivolumab is accepted for use within NHS Scotland.</p> <p>Indication under review: As monotherapy for the adjuvant treatment of adults with melanoma with involvement of lymph nodes or metastatic disease who have undergone complete resection.</p> <p>Adjuvant treatment with nivolumab improved recurrence free survival compared with another immunotherapy in adults with melanoma with involvement of lymph nodes or metastatic disease who had undergone complete resection.</p> <p>SMC advice takes account of the benefit of Patient Access Schemes (PAS) that improve the cost effectiveness of nivolumab and is contingent upon the continuing availability of this PAS in NHSScotland or a list price that is equivalent or lower.</p> <p><a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-full-submission-smc2112/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-full-submission-smc2112/</a></p>
HAS (Pranc ūzija)	<p>Taking into account in particular:</p> <p>demonstration of the superiority of nivolumab over active treatment (ipilimumab with a marketing authorization, as adjuvant, in the United States) on reducing the risk of recurrence (HR = 0.65, CI97.56% [0.51 0.83]),</p> <p>of the immaturity of the overall survival data to conclude on a benefit of nivolumab compared to ipilimumab on this endpoint,</p> <p>the occurrence of serious adverse events with nivolumab, in a context where ipilimumab is known to have a less favorable toxicity profile,</p> <p>significant medical need considering the risk of high recurrence in cases of lymph node involvement even after complete resection and the low efficiency of the historical comparator (interferon),</p> <p>the Commission considers that OPDIVO is providing a moderate improvement in actual benefit (ASMR III) in the therapeutic strategy including only historical interferon treatment.</p> <p><a href="https://www.has-sante.fr/jcms/c_2897014/en/opdivo-nivolumab-anticorps-monoclonal">https://www.has-sante.fr/jcms/c_2897014/en/opdivo-nivolumab-anticorps-monoclonal</a></p>
NICE (Jungt inė Karaly stė)	<p>1.1 Nivolumab is recommended for use within the Cancer Drugs Fund as an option for the adjuvant treatment of completely resected melanoma in adults with lymph node involvement or metastatic disease. It is recommended only if the conditions in the managed access agreement are followed.</p> <p>1.2 This recommendation is not intended to affect treatment with nivolumab that was started in the NHS before this guidance was published. People having treatment outside this recommendation may continue without change to the funding arrangements in place for them before this guidance was published, until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.</p>

	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta558/chapter/1-Recommendations">https://www.nice.org.uk/guidance/ta558/chapter/1-Recommendations</a>
TLV (Švedija)	TLV assesses that there are uncertainties associated with the indirect comparisons and the prediction model that the company uses to calculate one hypothetical HROS value for nivolumab against observation. However, it is difficult to judge. The uncertainties result in an overestimation or underestimation of the value of HROS. TLV does however, the assessment that there may be some support for the current conclusions from the indirect comparisons.  <a href="https://www.tlv.se/download/18.13634819166e2df86246ecb7/1541688120029/bes181105_underlag_opdivo.pdf">https://www.tlv.se/download/18.13634819166e2df86246ecb7/1541688120029/bes181105_underlag_opdivo.pdf</a>
iQwig (Vokietija)	Vertinimo nėra. <a href="https://www.iqwig.de/en/search.1029.html?query_extended=opdivo&amp;date_from=&amp;date_to=">https://www.iqwig.de/en/search.1029.html?query_extended=opdivo&amp;date_from=&amp;date_to=</a>

Viršininko pavaduotojas,  
laikinais vykdantis viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas