

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-  
2015

Kopija:

UAB „Swixx BioPharma“

į 2019-06-28

Nr.(1.2.10.3-  
25)10-4206

El. paštas: [saulius.zemaitis@amicuspharma.eu](mailto:saulius.zemaitis@amicuspharma.eu)

**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

Nivolumabas (Opdivo), 10 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui 4 ml, 10 ml N1

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

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 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.

Ipilimumabas (Yervoy), 5 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui 4 ml, 10 ml N1

Farmakoterapinė grupė – antineoplaziniai vaistai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L01XC11.

Veikimo mechanizmas: Citotoksinių T limfocitų antigenas-4 (CTLA-4) yra svarbiausias T ląstelių aktyvumo reguliatorius. Ipilimumabas yra CTLA-4 imuninės kontrolės punkto inhibitorius, kuris blokuoja per CTLA-4 perduodamus T ląsteles slopinančius signalus, todėl padidina reaktyvių T efektorinių ląstelių skaičių – tuomet pastarosios mobilizuojamos tiesioginiam T ląstelių imuniniam atsakui prieš navikines ląsteles. Be to, užblokavus CTLA-4 gali susilpnėti reguliacinių T ląstelių funkcija, o tai gali sustiprinti imuninį atsaką prieš naviką. Ipilimumabas taip pat gali selektyviai sumažinti reguliacinių T ląstelių skaičių navike ir dėl to padidinti T efektorinių bei T reguliacinių ląstelių santykį jame, o tai skatina navikinių ląstelių žuvimą.

**Dozavimas (inkstų ląstelių karcinoma):** Rekomenduojama infuzuoti 1 mg/kg ipilimumabo kartu su 3 mg/kg nivolumabo į veną kas 3 savaites (pirmos 4 dozės). Vėliau (antroje fazėje) leidžiama nivolumabo į veną monoterapijai tokiomis dozėmis: 240 mg kas 2 savaites arba 480 mg kas 4 savaites kaip nurodyta 2 lentelėje. Monoterapijos fazėje pirmą nivolumabo dozę reikia suleisti:

praėjus 3 savaitėms po paskutinės ipilimumabo ir nivolumabo derinio dozės vartojant 240 mg kas 2 savaites arba

praėjus 6 savaitėms po paskutinės nivolumabo ir ipilimumabo derinio dozės, jei vartojama 480 mg kas 4 savaites.

## 1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

### **Nivolumabas (opdivo):**

#### 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 raiškai.

#### 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.

### **Ipilimumabas (yervoy):**

#### Melanoma

YERVOY monoterapija skirta suaugusiųjų ir 12 metų bei vyresnių paauglių progresavusiai (neoperuojamai ar metastazavusiai) melanomai gydyti.

YERVOY derinys su nivolumabu skirtas suaugusiųjų progresavusiai (neoperuojamai ar metastazavusiai) melanomai gydyti.

Ilgesnis neprogresuojant ligai išgyventas laikotarpis (angl. progression-free survival, PFS) ir bendras išgyventas laikotarpis (angl. overall survival, OS) vartojant nivolumabą kartu su

ipilimumabu (palyginus su monoterapija nivolumabu) nustatytas tik esant mažai naviko PD-L1 raiškai.

**Inkstų ląstelių karcinoma (ILK)**

YERVOY derinys su nivolumabu yra skirtas suaugusių pacientų vidutinės ir didelės rizikos progresavusios inkstų ląstelių karcinomos pirmos eilės gydymui.

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

Inkstų ląstelių navikai (TLK – 10 kodai: C64 – C65).

**PASTABA.**

**Tarnyba atkreipia dėmesį, kad TLK – 10 kodas C65 (inksto geldelės (urotelio) vėžys) neatitinka registruotos indikacijos.**

1.4. Siūlomi apribojimai

Ipilimumabo derinys su nivolumabu yra skirtas suaugusių pacientų vidutinės ir didelės rizikos progresavusios inkstų ląstelių karcinomos pirmos eilės gydymui.

Pagal šią skyrimo sąlygą kompensuojama:

**TLK – 10 kodas C64:**

Sunitinibas, pazopanibas – skiriama sveikatos apsaugos ministro nustatyta tvarka;  
 Aksitinibas – skiriamas, kai buvo neveiksmingas gydymas sunitinibu ar citokinu;  
 Everolimusas, nivolumabas, kabozantinibas – skiriamas tik progresavusia inkstų ląstelių karcinoma sergantiems pacientams, kurių liga progresavo gydant arba po gydymo *Sunitinibum* ar *Pazopanibum*;

3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. Motzer RJ, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2018;378:1277-90.

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai							
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Jei aprašytas randomizacijos metodas, ar jis tinkamas?		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Jei aprašytas dvigubo akumo metodas, ar jis tinkamas?		Ar aprašyta, kiek tiriamaųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
Motzer RJ et al.	1	1		0			1	3

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

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

**PASTABA.**

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

### 3.2 Vaistinio preparato efektyvumas

Motzer RJ et al.

3 fazės, randomizuotas, atviras, sunitinibu-kontroliuojamas klinikinis tyrimas. Į tyrimą įtraukti 1082 pacientai, kurie randomizuoti į dvi grupes santykiu 1:1: nivolumabo ir ipilimumabo derinio gr. (n=547) ir sunitinibo gr. (n=535), 423 ir 416, atitinkamai, buvo vidutinės ar didelės rizikos pacientai. Nivolumabo ir ipilimumabo derinio gr. buvo gydoma ipilimumabu po 1 mg/kg kas 3 savaites, ir nivolumabu po 3 mg/kg kas 2 savaites, iš viso 12 savačių, o po to tik nivolumabu po 3 mg/kg kas 2 savaites, o sunitinibo gr. vartojo sunitinibą po 50 mg kasdien 4 savaitės.

Gydymo trukmės mediana buvo 7,9 (95% PI [6,5-8,4]) nivolumabo ir ipilimumabo derinio gr. ir 7,8 mėn. (95% PI [6,4-8,5]) sunitinibo gr.

Pradinės pacientų charakteristikos buvo homogeniškos.

#### Įtraukimo kriterijai:

- Vyresni negu 18 m. pacientai;
- Histologiškai patvirtinta inkstų ląstelių karcinoma (su šviesių ląstelių komponentu);
- Metastazavusi arba išplitusi liga;
- Liga vertinama pagal RECIST 1.1. kriterijus;
- Anksčiau negydyti pacientai;
- Karnofsky indeksas  $\geq 70$  proc.

#### Pagrindinis neįtraukimo kriterijus:

- Metastazės CNS arba autoimuninė liga, gydoma gliukokortikoidais ar imunosupresantais;

Pagrindinės vertinamosios baigtys buvo trys (angl. co-primary): Objektivus atsako dažnis (OAD), išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) ir bendrasis išgyvenamumas (BI) populiacijoje, turinčioje vidutinę ar didelę inkstų ląstelių karcinomos progresavimo riziką.

Bendras alfa lygis buvo 0,05, išdalintas visoms pagrindinėms baigtims: OAD – 0,001, IBLP – 0,009, o BI – 0,04.

Antrinės vertinamosios baigtys: OAD, IBLP, BI norimoje gydyti populiacijoje (angl. intension-to-treat, ITT).

Žvalgomosios vertinamosios baigtys: OAD, IBLP, BI palankios rizikos pacientams.

Papildomos žvalgomosios vertinamosios baigtys: OAD, IBLP, BI pagal PD-L1 raišką ( $\geq 1$  proc. prieš  $< 1$  proc.) bei su sveikata susijusi gyvenimo kokybė, naudojant FKSI-19 gyvenimo kokybės klausimyną.

#### Rezultatai:

##### Pagrindinės baigtys:

12 mėn. BI nivolumabo ir ipilimumabo derinio gr. buvo 80 proc. (95% PI [76-84]), o sunitinibo gr. – 72 proc. (95% PI [67-76]). 18 mėn. BI nivolumabo ir ipilimumabo derinio gr. buvo 75 proc. (95% PI [70-78]), o sunitinibo gr. – 60 proc. (95% PI [55-65]), mirties rizikos santykis 0,63 (99,8% PI [0,44-0,89];  $p < 0,001$ ). BI mediana BI nivolumabo ir ipilimumabo derinio gr. nebuvo pasiekta (95% PI [28,2-NE]), o sunitinibo gr. – 26 mėn. (95% PI [22,1-NE]). Nors BI mediana tiriamojoje grupėje nebuvo pasiekta, tačiau BI apatinė pasikliautinojo intervalo riba yra didesnė (28,2 mėn.) nei sunitinibo grupės mediana (26,0 mėn.), medianos nepasiekimas nivolumabo ir ipilimumabo derinio grupėje nelaikomas trūkumu.

OAD nivolumabo ir ipilimumabo derinio gr. buvo 42 proc. (95% PI [37-47]), o sunitinibo gr. – 27

proc. (95% PI [22-31]),  $p < 0,001$ . Visiškas atsakas nustatytas 40 (9 proc.) ir 5 (1 proc.) pacientams, atitinkamai. Iš visų pacientų, kuriems nustatyta vidutinė arba didelė progresavimo rizika, atsako trukmę vienerius metus išlaikė 81 proc. nivolumabo ir ipilimumabo derinio gr. ir 70 proc. sunitinibo gr. Atsako trukmės mediana nivolumabo ir ipilimumabo derinio gr. buvo nepasiekta (95% PI [21,8-NE]), o sunitinibo gr. – 18,2 mėn. (95% PI [14,8-NE]).

IBLP mediana nivolumabo ir ipilimumabo derinio gr. buvo 11,6 mėn. (95% PI [8,7-15,5]), o sunitinibo gr. – 8,4 mėn. (95% PI [7,0-10,8]), RS 0,82; (99,1% PI [0,64-1,05]),  $p = 0,03$ . Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nebuvo, kadangi  $p$  viršijo iš anksto nusistatytą ribą ( $p = 0,009$ ).

#### Antrinės baigtys:

ITT populiacijoje 12 mėn. BI nivolumabo ir ipilimumabo derinio gr. buvo 83 proc. (95% PI [80-86]), o sunitinibo gr. – 77 proc. (95% PI [74-81]). 18 mėn. BI nivolumabo ir ipilimumabo derinio gr. buvo 78 proc. (95% PI [74-81]), o sunitinibo gr. – 68 proc. (95% PI [63-72]), mirties rizikos santykis 0,68 (99,8% PI [0,49-0,95];  $p < 0,001$ ). BI mediana nebuvo pasiekta, lyginant su 32,9 mėn, atitinkamai.

OAD nivolumabo ir ipilimumabo derinio gr. buvo 39 proc. (95% PI [35-43]), o sunitinibo gr. – 32 proc. (95% PI [28-36]),  $p = 0,02$  – nėra statistiškai reikšmingo skirtumo, kadangi  $p$  viršijo iš anksto nusistatytą ribą ( $p = 0,001$ ).

IBLP mediana nivolumabo ir ipilimumabo derinio gr. buvo 12,4 mėn. (95% PI [9,9-16,5]), o sunitinibo gr. – 12,3 mėn. (95% PI [9,8-15,2]), RS 0,98; (99,1% PI [0,79-1,23]),  $p = 0,85$ . Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nebuvo, kadangi  $p$  viršijo iš anksto nusistatytą ribą ( $p = 0,009$ ).

#### Žvalgomosios vertinamosios baigtys:

Palankios rizikos pacientams 12 mėn. BI nivolumabo ir ipilimumabo derinio gr. buvo 94 proc. (95% PI [87-97]), o sunitinibo gr. – 96 proc. (95% PI [90-98]). 18 mėn. BI nivolumabo ir ipilimumabo derinio gr. buvo 88 proc. (95% PI [80-92]), o sunitinibo gr. – 93 proc. (95% PI [87-97]), mirties rizikos santykis palankesnis sunitinibui: 1,45 (99,8% PI [0,51-4,12];  $p = 0,27$ ). BI mediana nebuvo pasiekta, lyginant su 32,9 mėn, atitinkamai.

OAD nivolumabo ir ipilimumabo derinio gr. buvo 29 proc. (95% PI [21-38]), o sunitinibo gr. – 52 proc. (95% PI [43-61]),  $p < 0,001$  sunitinibo naudai.

IBLP mediana nivolumabo ir ipilimumabo derinio gr. buvo 15,3 mėn. (95% PI [9,7-20,3]), o sunitinibo gr. – 25,1 mėn. (95% PI [20,9-NE]), RS 2,18; (99,1% PI [1,29-3,68]),  $p < 0,001$  sunitinibo naudai.

#### Papildomos žvalgomosios vertinamosios baigtys:

Iš 776 vidutinės ir didelės progresavimo rizikos pacientų, kuriems buvo išmatuojama PD-L1 raiška, nustatyta  $\geq 1\%$  PD-L1 raiška buvo 100 iš 384 (26 proc.) pacientų nivolumabo ir ipilimumabo derinio gr. ir 114 iš 392 (29 proc.) – sunitinibo gr. 12 mėn. BI pacientams, kurių PD-L1  $< 1\%$ , nivolumabo ir ipilimumabo derinio gr. buvo 80 proc. (95% PI [75-84]), o sunitinibo gr. – 75 proc. (95% PI [70-80]). 18 mėn. BI nivolumabo ir ipilimumabo derinio gr. buvo 74 proc. (95% PI [69-79]), o sunitinibo gr. – 64 proc. (95% PI [58-70]), mirties rizikos santykis 0,73 (95% PI [0,56-0,96]). BI medianos nei vienoje grupėje nebuvo pasiektos.

12 mėn. BI pacientams, kurių PD-L1  $\geq 1\%$ , nivolumabo ir ipilimumabo derinio gr. buvo 86 proc. (95% PI [77-91]), o sunitinibo gr. – 66 proc. (95% PI [56-74]). 18 mėn. BI nivolumabo ir ipilimumabo derinio gr. buvo 81 proc. (95% PI [71-87]), o sunitinibo gr. – 53 proc. (95% PI [43-62]), mirties rizikos santykis 0,45 (95% PI [0,29-0,71]). BI mediana nebuvo pasiekta, lyginant su 19,6 mėn. (95% PI [14,8-NE]), atitinkamai.

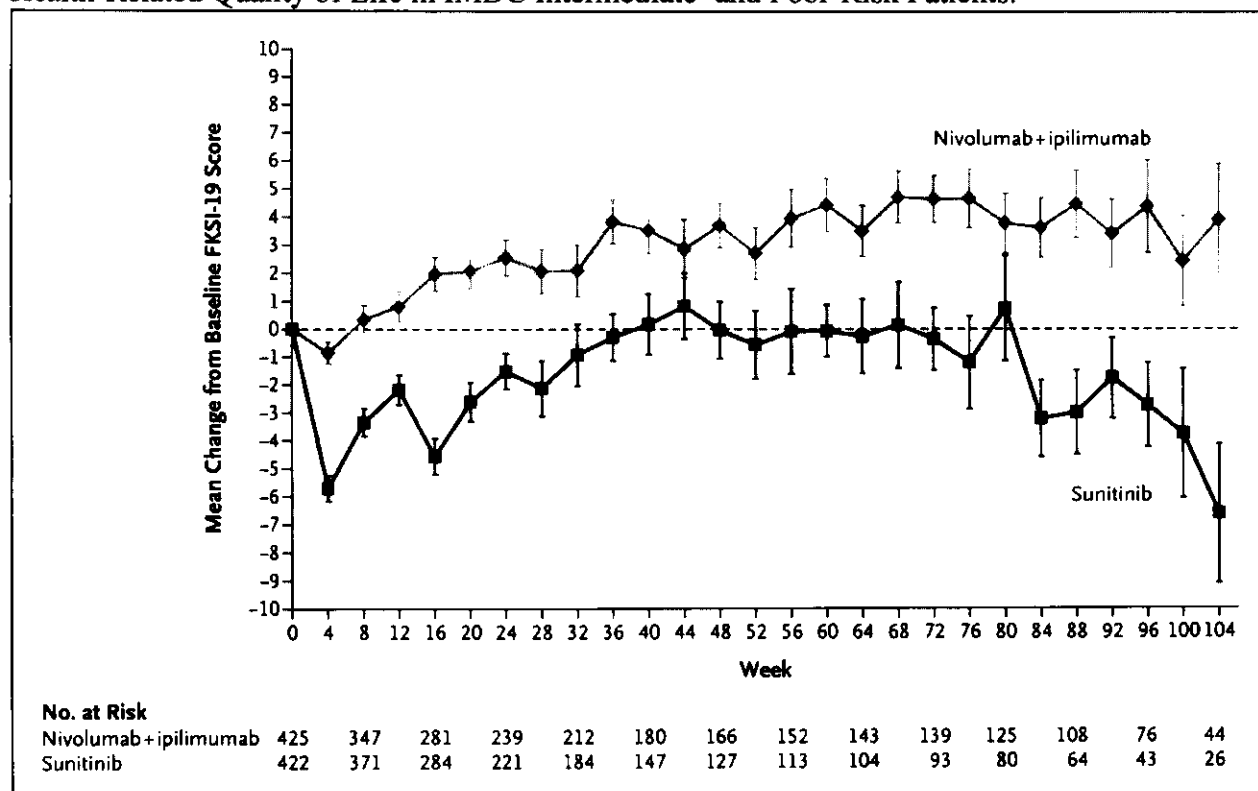
OAD pacientams, kurių PD-L1  $< 1\%$ , nivolumabo ir ipilimumabo derinio gr. buvo 37 proc., o sunitinibo gr. – 28 proc. ( $p = 0,03$ ), o pacientams, kurių PD-L1  $\geq 1\%$ , nivolumabo ir ipilimumabo derinio gr. buvo 58 proc., o sunitinibo gr. – 22 proc. ( $p < 0,001$ ).

IBLP mediana pacientams, kurių PD-L1  $< 1\%$ , nivolumabo ir ipilimumabo derinio gr. buvo 11 mėn., o sunitinibo gr. – 10,4 mėn., RS 1,00; (95% PI [0,8-1,26]). IBLP mediana pacientams, kurių

PD-L1  $\geq 1\%$ , nivolumabo ir ipilimumabo derinio gr. buvo 22,8 mėn., o sunitinibo gr. – 5,9 mėn., RS 0,46; (95% PI [0,31-0,67]).

80 proc. pacientų abiejose grupėse užpildė FKSI-19 klausimyną per pirmuosius 6 gydymo mėnesius. Pradinis vidutinis surinktų taškų kiekis abiejose grupėse nesiskyrė (60,1 vs. 59,1). Vidutinis pokytis nuo pradinio buvo didesnis nivolumabo ir ipilimumabo derinio gr. nei sunitinibo gr. po 6 mėn. ( $p < 0,001$ ). Duomenys pateikti paveikslėlyje žemiau:

Health-Related Quality of Life in IMDC Intermediate- and Poor-Risk Patients.



### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

Su gydymu susiję bet kokio laipsnio nepageidaujami įvykiai pasireiškė 509/547 (93 proc.) nivolumabo ir ipilimumabo derinio gr. ir 521/535 (97 proc.) sunitinibo gr. 3 ar 4 laipsnio nepageidaujami įvykiai pasireiškė 250 (46 proc.) ir 335 (63 proc.) pacientų, atitinkamai. Su gydymu susiję nepageidaujami įvykiai, dėl kurių buvo nutrauktas gydymas, pasireiškė 118/547 (22 proc.) ir 63/535 (12 proc.) pacientų, atitinkamai. Nustatytos 8 nivolumabo ir ipilimumabo derinio gr. ir 4 sunitinibo gr. su gydymu susijusios mirtys. Iš 436 pacientų nivolumabo ir ipilimumabo derinio gr., kuriems pasireiškė su gydymu susijęs (imuniteto medijuojamas) nepageidaujamas įvykis (įskaitant odos, endokrininę, gastrointestinalinę, plaučių, kepenų ir inkstų kategorijas), 152 (35 proc.) pacientams skirtos didelės gliukokortikoidų dozės ( $\geq 40$  mg prednizono per dieną ar kitų GKK ekvivalentinė dozė).

### 3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda, atitinkanti paraiškos duomenis, indikaciją ir skyrimo sąlygas	Balas
Vaistinio preparato terapinė nauda yra abejotina: klininiu (-iais) tyrimu (-ais) nėra įrodyta, kad vertinamasis vaistinis preparatas yra pranašesnis (angl. <i>superior</i> ) už placebą, arba nėra įrodyta, kad jis neprastesnis (angl. <i>non-inferior</i> ) negu kitas vaistinis preparatas, arba nustatyti kritiniai klininio (-ių) tyrimo (-ų) trūkumai, turintys įtakos rezultatų interpretacijai.	8 <input type="checkbox"/>

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 <input type="checkbox"/>
Vaistinio preparato terapinė nauda yra nesiskirianti: bent vienu tiesioginiu palyginamuoju klinikiu 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 <input type="checkbox"/>
Vaistinio preparato terapinė nauda yra pridėtinė: tiesioginiu ar netiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiu (-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) klinikiu (-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 <input checked="" type="checkbox"/>
Vaistinio preparato terapinė nauda yra reikšminga pridėtinė: tiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiu (-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 <input type="checkbox"/>

#### 4. Išvada

Terapinė vertė balais – 11 balų.

Nivolumabo ir ipilimumabo derinio terapinė vertė pridėtinė: tiesioginiu palyginamuoju klinikiu tyrimu įrodytas pranašumas, vertinant pagal pagrindinę tiesioginę vertinamąją baigtį (BI) prieš palyginamąjį gydymą (sunitinibą), esant klinikinio tyrimo trikdžių (11 balų).

Tarnyba sutinka su Pareiškėjo pasiūlyta skyrimo sąlyga „*ipilimumabo derinys su nivolumabu yra skirtas suaugusių pacientų vidutinės ir didelės rizikos progresavusios inkstų ląstelių karcinomos pirmos eilės gydymui*“, kuri atitinka registruotą indikaciją.

Nors BI mediana tiriamojoje grupėje nebuvo pasiekta, vertinant vidutinės ir didelės progresavimo rizikos pacientus, tačiau BI apatinė pasikliautinojo intervalo riba yra didesnė (28,2 mėn.) nei sunitinibo grupės mediana (26,0 mėn.), medianos nepasiekimas nivolumabo ir ipilimumabo derinio grupėje nelaikomas trūkumu. Tačiau nėra aiškus galutinis absoliutus efekto dydis, taip pat nustatyta klinikinio tyrimo trikdžių – klin. tyrimas buvo atviras, todėl galėjo būti šališkumo atvejų.

Tarnyba atkreipia dėmesį, kad žvalgomosios vertinamosios baigtys papildomą informaciją prielaidoms formuoti, tačiau nėra tinkamos terapinei vertei nustatyti, nes neturi pakankamai statistinės galios.

Pateikti gyvenimo kokybės duomenys, kurie rodo, kad po 6 mėn. gydymo nivolumabo ir ipilimumabo gr. pacientų gyvenimo kokybė buvo geresnė nei sunitinibo gr. (žr. paveiksluką prie rezultatų), tačiau tai buvo papildoma žvalgomoji baigtis.


Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

CADTH (Kanada)	<p>Siūlomai kompensuoti indikacijai vertinimo dar nėra. Atlikta tik literatūros paieška.</p> <p><a href="https://www.cadth.ca/sequencing-nivolumab-ipilimumab-combination-therapy-and-targeted-systemic-therapies-treatment">https://www.cadth.ca/sequencing-nivolumab-ipilimumab-combination-therapy-and-targeted-systemic-therapies-treatment</a> (tikrinta 2019-08-23)</p>
SMC (Škotija)	<p>nivolumab (Opdivo®) is accepted for use within NHSScotland.</p> <p>Indication under review: in combination with ipilimumab for the first-line treatment of adult patients with intermediate/poor-risk advanced renal cell carcinoma (RCC).</p> <p>Overall survival was significantly longer in the nivolumab plus ipilimumab group compared with a multiple receptor tyrosine kinase inhibitor in a phase III study in treatment naïve patients with intermediate/poor-risk advanced RCC.</p> <p>This SMC advice takes account of the benefits of a Patient Access Scheme (PAS) that improves the cost-effectiveness of nivolumab in combination with ipilimumab.</p> <p><a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-fullsubmission-smc2153/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-fullsubmission-smc2153/</a> (tikrinta 2019-08-23)</p>
HAS (Prancūzija)	<p>Siūlomai kompensuoti indikacijai vertinimo nėra.</p> <p><a href="https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2875171/en/resultat-de-recherche-antidot-2019?text=ipilimumab+and+nivolumab&amp;tmpParam=&amp;opSearch=&amp;portal=prd_2986155">https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2875171/en/resultat-de-recherche-antidot-2019?text=ipilimumab+and+nivolumab&amp;tmpParam=&amp;opSearch=&amp;portal=prd_2986155</a> (tikrinta 2019-08-23)</p>
NICE (Jungtinė Karalystė)	<p>1.1 Nivolumab with ipilimumab is recommended for use within the Cancer Drugs Fund as an option for adults with untreated advanced renal cell carcinoma that is intermediate- or poor-risk as defined in the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium criteria. It is recommended only if the conditions in the managed access agreement for nivolumab with ipilimumab are followed.</p> <p>1.2 This recommendation is not intended to affect treatment of nivolumab with ipilimumab 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> <p><a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta581/chapter/1-Recommendations">https://www.nice.org.uk/guidance/ta581/chapter/1-Recommendations</a> (tikrinta 2019-08-23)</p>
TLV (Švedija)	<p>TLV has developed a health economic knowledge base for the regions of the drug Opdivo (nivolumab) in combination with Yervoy (ipilimumab). The knowledge base assesses Opdivo in combination with Yervoy in the first-line treatment of patients with advanced renal cell cancer.</p> <p>TLV assesses the severity of the condition as very high as the disease is not cured and leads to a significantly shortened life expectancy with greatly deteriorated quality of life.</p> <p><a href="https://www.tlv.se/lakemedel/klinik/lakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/arkiv/2019-05-27-halsoekonomisk-bedomning-av-opdivo-i-kombination-med-yervoy-vid-forsta-linjens-behandling-av-njurcellscancer.html">https://www.tlv.se/lakemedel/klinik/lakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/arkiv/2019-05-27-halsoekonomisk-bedomning-av-opdivo-i-kombination-med-yervoy-vid-forsta-linjens-behandling-av-njurcellscancer.html</a> (tikrinta 2019-08-23)</p>



iQwig (Vokietija)	<b>Tabelle 3: Ipilimumab + Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>		
	<b>Fragestellung</b>	<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>
	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>		
1	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (1-2 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)	Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder eine Monotherapie mit Pazopanib oder Sunitinib	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen <sup>b</sup>
2	erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (≥ 3 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)	Temsirolimus oder Sunitinib	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen <sup>b</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: In der der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie CheckMate 214 wurden keine Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom im Stadium III nach AJCC, Hirnmetastasen oder Karnofsky-Performance-Status &lt; 70 % untersucht (siehe Abschnitt 2.7.4.1). Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragbar sind, die die oben beschriebenen Charakteristika aufweisen.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			
<p><a href="https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2019/a19-41-risankizumab-plaque-psoriasis-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.12401.html">https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2019/a19-41-risankizumab-plaque-psoriasis-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.12401.html</a> (tikrinta 2019-08-23)</p>			

Viršininko pavaduotojas,  
laikinai vykantis viršininko funkcijas

 Žydrūnas Martinėnas