

Sveikatos apsaugos ministerija
2019-05-16
20... m. ... mėn.
Nr. 9-13559

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

2019-05-16 Nr. 11.22/11.
I 2019-05-30 Nr. 2219

Kopija:
UAB "Swixx Biopharma"
El. Paštas: saulius.zemaitis@swixxbiopharma.com;
lithuania.info@swixxbiopharma.com

**DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS VAISTINIO PREPARATO OPDIVO
(NIVOLUMABAS) TERAPINEI VERTEI NUSTATYTI**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo UAB "Amicus Pharma" (UAB "Swixx Biopharma") (toliau – Pareiškėjas) atsiųstą raštą. Pareiškėjas nesutinka su Tarnybos atliktu vaistinio preparato OPDIVO (nivolumabas) terapinės vertės įvertinimu ir pateikia papildomą medžiagą.

Pirminio vertinimo metu buvo nustatyta skirtinga terapinė vertė dviems klinikiniame tyrime dalyvavusiems pacientų pogrupiams. 11 balų (4+7) buvo suteikta pacientų pogrupiui su ≥ 1 proc. PD-L1 raišką, tuo tarpu pacientų pogrupiui su < 1 proc. PD-L1 raišką, suteikti 10 (4+6) terapinės vertės balai. Toks sprendimas priimtas, nes pogrupyje su < 1 proc. PD-L1 raišką bendro išgyvenamumo (BI) medianos rizikos santykus (ang. hazard ratio, toliau HR) statistiškai reikšmingai tarp pogrupių nesiskyrė, HR 0,73 (95proc. PI 0,49-1,09) (95proc. pasikliautinumo intervalas kirto vieneta). ≥ 1 proc. PD-L1 pogrupyje užfiksuotas statistiškai reikšmingas BI išgyvenamumo medianų skirtumas, HR 0,55 (95proc. PI 0,39-0,78).

Pareiškėjo pateikta medžiaga:

1. Ferris et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncology*. 17.04.2018.
2. Ferris et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *The New England Journal of Medicine* 2016;375:1856-67
3. Pfister et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Head and Neck Cancers NCCN Evidence Blocks TM version 1. 2019 – March 6, 2019
4. Saloura V, et al. An open - label single - arm, phase II trial of zalutumumab, a human monoclonal anti - EGFR antibody, in patients with platinum - refractory squamous cell carcinoma of the head and neck *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73:1227–1239

Pareiškėjas nesutinka su tokiu tarnybos vertinimu. Jo teigimu pagrindinė vertinamoji baigtis *CheckMate 141* klinikiniam tyrimui (tai tyrimas, kuriuo remiantis nustatyta terapinė vertė, Ferris et al 2018 publikuoti naujaisi šio tyrimo duomenys ir buvo naudojami pirminio vertinimo metu) yra BI neskirstant pacientų į pogrupius. Pareiškėjo teigimu, pacientai kuriems buvo skirtas nivolumabas abejuose pogrupiuose (<1 proc. PD-L1 raiška; ≥1proc. PD-L1) pasiekė panašius išgyvenamumo duomenis. Tačiau Tarnyba pabrėžia, kad šiuo atveju svarbu ne tik BI rezultatų skirtumai tarp nivolumabą vartojusių pacientų, bet ir tarp pacientų gavusių palyginamąjį gydymą. *Ferris et al 2018* publikacijoje nėra pateikta tikslių duomenų kaip skyrėsi BI duomenys palyginamojo gydymo pogrupyje skirstant pacientus į pogrupius pagal PD-L1 raišką. Tačiau iš pateiktų Kaplan- Meier kreivių, galima matyti tendencijas, kad pacientų su <1 proc. PD-L1 raiška prognozė palyginamojo gydymo pogrupyje yra geresnė, nei pacientų su ≥1proc. PD-L1 raiška (žr. Lentelė 1). Tai atspindi ir HR rezultatai <1 proc. PD-L1 pogrupyje. Šiame pogrupyje statistiškai reikšmingo HR skirtumo tarp nivolumabo ir palyginamojo gydymo BI nenustatyta. Tarnyba pripažįsta, kad nivolumabo poveikis abiem pacientų pogrupiams yra panašus, tačiau pažymi, kad PD-L1 neekspresuojančių pacientų pogrupyje palyginamojo gydymo poveikis yra santykinai geresnis nei PD-L1 ekspresuojantiems pacientams. Tai ir lemia, kad statistiškai reikšmingo BI skirtumo tarp nivolumabo ir palyginamojo gydymo <1 proc. PD-L1 pogrupyje nenustatyta.

Kiti pateikti duomenys (NCCN gydymo gairės ir atviras žalutimumo II fazės klinikinis tyrimas) terapinei vertei nustatyti nėra tinkami ir todėl nevertinami.

Tarnyba atsižvelgia, į Pareiškėjo patikslinimą, jog siūloma kompensuoti indikacija yra lūpos, burnos ertmės ir ryklės piktybiniai navikai, kurie apima TLK-10-AM kodus C00-C14

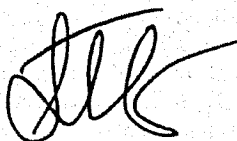
Išvada:

Atsižvelgiant į tai, kad naujų duomenų įrodančių statistiškai reikšmingą BI skirtumą <1 proc. PD-L1 pogrupyje nepateikta. Todėl terapinė vertė ir toliau nustatoma dviem skirtingiems pacientų pogrupiams.

Terapinė vertė pogrupiui su ≥1proc. PD-L1 raiška: vaistinio preparato terapinė nauda yra pridėtinė: tiesioginiu palyginamuoju klinikinio tyrimu įrodytas vaistinio preparato pranašumas prieš palyginamąjį gydymą. (11 balų)

Terapinė vertė pogrupiui su <1proc. PD-L1 raiška: vaistinio preparato terapinė nauda yra nesiskirianti (10 balų)

Viršininko pavaduotojas,
laikinais vykdantis viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas