

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

2019-06-16 Nr. (1.44) LR-211

Kopija:
SIA „Novartis Baltics“ Lietuvos filialas;
el. paštas: ramune.lauciuviene@novartis.com;
liudvika.starkiene@novartis.com

Į 2019-07-26 Nr.

**DĖL DABRAFENIBO (TAFINLAR) IR TRAMETINIBO (MEKINIST) PIRMINĖS
PARAIŠKOS PERVERTINIMO**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba), laikydama sveikatos apsaugos ministro 2019 m. liepos mėn. 5 d. įsakymo V-792 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymo Nr. 159 „Dėl ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ pakeitimo“ 2.2 papunkčio, pagal kompetenciją pateikia naujai nustatytą dabrafenibo (Tafinlar) ir trametinibo (Mekinist) terapinės vertės balą.

Pareiškėjas 2019 m. liepos 26 d. rašte pateikė papildomus duomenis bei argumentus, kurie gali turėti įtakos vaistinių preparatų dabrafenibo (Tafinlar) ir trametinibo (Mekinist), skirtų melanomos adjuvantiniam gydymui, terapinės vertės balui.

Dėl vaistinių preparatų naujumo. Tarnyba sutinka, kad dabrafenibas ir trametinibas yra nauja terapijos rūšis adjuvantiniam melanomos gydymui, kadangi šiuo metu Lietuvoje pacientams, sergantiems III stadijos į regioninius limfmazgius išplitusia melanoma taikoma tik stebėjimo taktika. Tarnyba pažymi, kad gydymo metodo naujumas neturi tiesioginės įtakos vaistinių preparatų terapinės naudos balų, bet yra vertinga informacija, vertinant palyginamojo preparato tinkamumą Lietuvos kontekste.

Primenama, kad terapijai naudai nustatyti buvo pateikti randomizuoto, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo III fazės klinikinio tyrimo COMBI-AD rezultatai, kuriame dabrafenibo ir trametinibo veiksmingumas ir saugumas buvo lygintas su placebo veiksmingumu ir saugumu. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo tyrėjų vertintas išgyvenamumas be ligos recidyvo (IBLR). Viena iš antrinių vertinamųjų baigčių buvo bendrasis išgyvenamumas (pirmosios tarpinės analizės reikšmingumo slenkstis $p=0,000019$). IBLR mediana buvo nepasiekta trametinibo/dabrafenibo grupėje (95% PI 44,5 – nepasiekta) ir 16,6 mėnesių (95% PI 12,7 – 22,1) placebo grupėje; rizikos santykis (RS) recidyvui ar mirčiai 0,47 (95% PI 0,39 – 0,58), $p<0,001$. BI mediana nebuvo pasiekta nei vienoje grupėje, rizikos santykis mirčiai 0,57 (95% PI 0,42-0,79), $p=0,0006$ (skirtumas tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingas, atsižvelgiant į iš anksto numatytą tarpinės analizės statistinio reikšmingumo ribą, kuri buvo 0,000019).

Dėl pakaitinės vertinamosios baigties validavimo. Pareiškėjo teigimu, IBLR yra validuota pakaitinė vertinamoji baigtis, kuri yra tinkama terapinei naudai nustatyti. Validacijai buvo pateikta EORTC metaanalizė, kuri vertino IBLR koreliaciją su BI randomizuotuose II-III stadijos melanomos adjuvantinio gydymo tyrimuose, kuriuose buvo lygintas interferonas su stebėsena (placebu) (Succi 2018). Ši analizė parodė, kad IBLR gali būti laikomas validuota pakaitine vertinamoji baigtimi nuspėjant BI pacientams sergantiems didelės rizikos II-III stadijos melanoma ir taikant gydymą interferonu (ρ 0,89, $R^2=0,91$). IBLR galėtų būti vertinama kaip validuota dabrafenibo ir trametinibo atveju, jeigu atlikta koreliacijos tarp IBLR ir BI analizė būtų:

1. **Ligos stadijai specifiška.** Į analizę įtraukti pacientai, sergantys II – III stadijos melanoma, o į COMBI-AD tyrimą buvo įtraukti pacientai sergantys tik III stadijos melanoma.
2. **Populiacijai specifiška.** Į analizę įtrauktų pacientų charakteristikos nėra išsamiai aprašytos. Žinoma, kad amžiaus mediana buvo 50 m., daugiau duomenų (gretutinės ligos, funkcinė būklė, lytis) nepateikta. Į COMBI-AD įtrauktų ir dabrafenibu ir trametibu gydytų pacientų amžiaus mediana taip pat buvo 50 metų, tačiau pasakyti ar sutampa kitos charakteristikos neįmanoma.
3. **Vaistinių preparatų klasei specifiška.** Analizė atlikta, vertinant interferoną ir ipilimumabą, kurie yra priskiriami kitoms vaistų klasėms nei dabrafenibas ir trametinibas.

Kadangi pateikta analizė neatitinka nė vieno iš anksčiau nurodyto kriterijaus, negalima teigti, kad IBLR yra validuota pakaitinė vertinamoji baigtis, atspindinti BI, pacientams sergantiems III stadijos melanoma, kai adjuvantiniam gydymui skiriamas dabrafenibas ir trametinibas.

Dėl bendrojo išgyvenamumo ir išgyvenamumo be ligos recidyvo rezultatų. Pareiškėjo teigimu, bendrojo išgyvenamumo ir išgyvenamumo be atokiųjų metastazių (IBAM) duomenys patvirtina adjuvantinio gydymo naudą pacientams. Tarnyba primena, kad BI mediana nebuvo pasiekta nei vienoje grupėje, rizikos santykis mirčiai tarp dabrafenibo ir trametinibo grupių statistiškai reikšmingas (RS 0,57 (95% PI 0,42-0,79), $p=0,0006$ (skirtumas tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingas, atsižvelgiant į iš anksto numatytą tarpinės analizės statistinio reikšmingumo ribą, kuri buvo 0,000019)). 3 metų BI duomenys nors ir buvo statistiškai reikšmingi, tačiau šis rodmuo nėra tinkamas terapinei naudai nustatyti, nes atspindi ne bendrąją (suminę) vaistinio preparato naudą, o tik tam tikro etapo, kuri laikui bėgant gali kisti. IBAM yra pakaitinė nevaliduota vertinamoji baigtis, todėl nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp grupių nėra tinkamas terapiniam pranašumui pagrįsti.

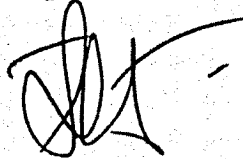
Dėl kitų šalių sveikatos technologijų vertinimo agentūrų vertinimo. Pareiškėjas pažymėjo, kad Vokietijos STV agentūra IQWiG įvertino dabrafenibo ir trametinibo naudą kaip „žymią pridėtinę“. Tarnyba primena, kad protokoluose pateikiami užsienio šalių STV agentūrų sprendimai skirti Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių kompensavimo komisijai suteikti papildomos informacijos apie vertinimus kitose šalyse, tačiau neturi jokios įtakos nustatant terapinę naudą. Taip pat, reikia pažymėti, kad skirtingose šalyse STV skiriasi, taikomi skirtingi kriterijai, ne visur yra taikomas suteikiamos naudos dydžio vertinimas, išskiriant pridėtinę ar reikšmingą pridėtinę naudą. Pavyzdžiui, Vokietijoje (IQWiG) papildoma nauda gali būti vertinama kaip teigiama arba neigiama. Teigiama nauda skirstoma į keturias kategorijas: 1 – ypač reikšminga, 2 – reikšminga; 3 – ribinė; 4 – nepamatuojama. Neigiama nauda skirstoma į dvi kategorijas: 5 – jokios pridėtinės naudos; 6 – mažesnė nauda nei palyginamojo preparato. Atskirai vertinamas įrodymų lygmuo, kuris gali būti „įrodyta pridėtinė nauda“ (angl. proof of added benefit), „pridėtinės naudos požymiai“ (angl. indication of added benefit) ir „pridėtinės naudos užuomina“ (angl. hint of added benefit). Taigi, IQWiG įvertino dabrafenibą ir trametinibą kaip „reikšmingos pridėtinės naudos užuominą“, kokį vertinimą tai atitiktų pagal Lietuvoje taikomus kriterijus, sunku pasakyti.

Dėl išgydymo dažnio modelio. Pareiškėjas pateikė detalesnę mišraus išgydymo Weibull modelio informaciją (Novartis atsakymas Europos vaistų agentūrai, pateiktas 2018 m. kovo 16 d.). Šiame šaltinyje nurodoma, kad IBLR *Kaplan-Meier* kreivių pabaiga abejose gydymo grupėse yra *plateau* fazėje, todėl daroma prielaida, kad recidyvų nesitikima laikui bėgant (tikimybė artima 0). Remiantis šia prielaida ir yra atliktas *Weibull* modelis, kurio kreivės beveik identiškos IBLR *Kaplan-Meier* kreivėms. Be to, pateiktame šaltinyje nėra aprašytos nei paties modelio metodologijos, nei jo

validavimas. Taigi, atliktas modelis papildomos informacijos apie vaistinio preparato terapinę naudą nesuteikia. Tai paminėta ir dabrafenibo Europos viešame vertinimo protokole (https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/tafinlar-h-c-ws-1274-epar-assessment-report-variation_en.pdf; 53 psl. *A cure rate modelling was performed with the RFS data from the 30-Apr-2018 cut-off. The MAH did not provide the methodology on how this analysis was performed. The cure rate model seems to fit the RFS Kaplan-Meier curves.*).

Išvada. Tarnyba nustato, kad vaistinių preparatų dabrafenibo ir trametinibo nauda, skiriant juos III stadijos melanomos adjuvantiniam gydymui, yra nesiskirianti: bent vienu tiesioginiu palyginamuoju klinikiu tyrimu pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu (10 balų).

Viršininko pavaduotojas,
laikinei vykdančiai viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas