



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 -11- 26

Nr. (118)AR-
3046

Į 2019-10-23

Nr. IR-2019-029

Kopija:

UAB „Ipsen Pharma“

daiva.kersyte@ipsen.com

**DĖL GAUTO PAPILDOMO PAIŠKINIMO VAISTINIO PREPARATO CABOMETYX
(KABOZANTINIBAS) TERAPINEI VERTEI NUSTATYTI**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo Ipsen Pharma (toliau – Pareiškėjas) 2019-10-23 d. raštą Nr. IR-2019-029, kuriame Pareiškėjas nesutinka Tarnybos 2019-09-12 d. pateikta išvada (rašto Nr. (1.18)2R-2474)) jog preparato pranašumas įrodytas tik prieš pakaitines nevaliduotas vertinamąsias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu ir nustatyta terapine 10 balų verte. Pirminio vertinimo metu nustatyta, jog išgyvenamumas be ligos progresavimo (pagrindinė vertinamoji baigtis) tyrėjų vertinimu statistiškai reikšmingai buvo geresnis kabozantinibo grupėje 8,2 mėn. (95 % PI 6,2 – 8,8), o sunitinibo grupėje 5,6 mėn. (95 % PI 3,4 – 5,1), rizikos santykis 0,66 (95 % PI 0,46 – 0,95), $p=0,012$. Vertinant antrines vertinamąsias baigtis nustatyta, jog statistiškai reikšmingai objektyvus atsako dažnis (procentas pacientų su patvirtintu pilnu ar daliniu atsaku) buvo didesnis kabozantinibo grupėje lyginant su sunitinibo grupe: 46 % (36 iš 79) vs. 18 % (14 iš 78), $p<0,001$. Bendrojo išgyvenamumo mediana kabozantinibo grupėje buvo 30,3 mėnesio (95 % PI, 14,6 – 35,0 mėn.), sunitinibo grupėje mediana buvo 21,8 mėn. (95 % PI, 16,3 – 27,0 mėn.), tačiau bendrasis išgyvenamumas tarp kabozantinibo ir sunitinibo grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė: RS 0,80 (95 % PI 0,50 – 1,26).

Taip pat buvo vertinta papildomai pateikta vertinamųjų baigčių analizė (Choueiri et al. 2018), kurios duomenys analizuoti po penkiais mėnesiais ilgesnio laikotarpio nei pirminėje ir vertinti 2016 rugsėjo mėn. duomenys. Šios analizės metu CABOSUN klinikiniame tyrime buvo likę gaunantys gydymą 10 (13 %) pacientų kabozantinibo grupėje ir 2 (3%) pacientai sunitinibo grupėje. Išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana kabozantinibo grupėje buvo 8,6 mėn. (95 % PI 6,8 – 14,0) ir 5,3 mėn. (95 % PI 3,0 – 8,2) sunitinibo grupėje, RS 0,48 (95% PI 0,31 – 0,74); $p = 0,0008$. Bendrojo išgyvenamumo mediana kabozantinibo grupėj buvo 26,6 mėn. (95 % PI 14,6 – nepasiekta) ir 21,2 mėn. (95 % PI 16,3—27,4) sunitinibo gr., tačiau duomenys statistiškai reikšmingai nesiskyrė - stratifikuotas RS 0,80 (95 % PI 0,5 – 1,21).

2019-10-23 d. terapinės vertės perversinimui Pareiškėjas pateikė papildomą recenzuojamuose straipsniuose publikuotą informaciją:

- Bria, Emilio, et al. "Progression-free survival as primary endpoint in randomized clinical trials of targeted agents for advanced renal cell carcinoma. Correlation with overall survival, benchmarking and power analysis." *Critical reviews in oncology/hematology* 93.1 (2015): 50-59.
- Delea, T. E., et al. "Association between treatment effects on disease progression end points and overall survival in clinical studies of patients with metastatic renal cell carcinoma." *British journal of cancer* 107.7 (2012): 1059.
- Halabi, Susan, et al. "Progression-free survival as a surrogate endpoint of overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma." *Cancer* 120.1 (2014): 52-60.

- Halabi, Susan, et al. "Progression-free survival as a predictor of overall survival in men with castrate-resistant prostate cancer." *Journal of clinical oncology* 27.17 (2009): 2766.
- Hotte, Sebastien J., et al. "Progression-free survival as a clinical trial endpoint in advanced renal cell carcinoma." *Current Oncology* 18. Suppl 2 (2011): S11.
- Négrier, S., et al. "Assessment of progression-free survival as a surrogate end-point for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma." *European Journal of Cancer* 50.10 (2014): 1766-1771.

Pareiškėjas pateikė nepublikuotą informaciją, nurodydamas publikacijos šaltinio (Priedas Nr 1, Priedas Nr. 2, Priedas Nr. 3, Priedas Nr. 4 ir Priedas Nr. 5). Nepublikuoti tyrimai nevertinti.

Tarnyba primena, jog siekiant validuoti pakaitinę vertinamąją baigtį (šio atveju – PFS), validuota pakaitine baigtimi laikoma ta netiesioginė vertinamoji baigtis, kurios koreliacija (koreliacijos koeficientas > 0,85) su tiesiogine vertinamąja baigtimi yra įrodyta recenzuojamuose straipsniuose. Validuojant pakaitinę vertinamąją baigtį, svarbu įsitikinti, kad pateikti koreliacijos analizės duomenys būtų:

1. Ligai ar ligos stadijai specifiški. Validacija turi būti atlikta ir įrodyta konkrečiai indikacijai, įskaitant skirtingas ligos stadijas.
2. Populiacijai specifiški. Į vertinamą klinikinį tyrimą įtrauktų pacientų charakteristikos (amžius, lytis, gretutinės ligos, funkcinė būklė ir kt.) ir validacijai pagrįsti naudojamų klinikinių tyrimų pacientų charakteristikos turi būti panašios.
3. Vaistinių preparatų klasei specifiški.

Pateiktoje publikacijoje (Bria et al. 2015) analizuota PFS ir OS koreliacija pacientams, sergantiems išplitusia inkstų ląstelių karcinoma skiriant pirmos eilės gydymui taikinių terapiją. Duomenys vertinti ir analizuoti skirtingais gydymo laikotarpiais: nustatyta statistiškai reikšminga koreliacija tarp 3 mėnesių laikotarpio PFS duomenų ir 9 mėnesių OS duomenų, Pearsono linijinės koreliacijos koeficientas 0,82 (95 % PI 0,53 – 0,93, $p = 0.0002$), R^2 0,67. Taip pat statistiškai reikšminga koreliacija nustatyta tarp 6 mėnesių PFS duomenų bei 12 mėn. OS duomenų: Pearsono linijinės koreliacijos koeficientas 0,85 (95 % CI 0,61 – 0,95, $p < 0,0001$), R^2 0,73. Įtrauktų klinikinių tyrimų parametrai parodyti (1 lentelė).

Table 1
Characteristics of the eligible first-line randomized clinical trials included in the analysis.

	Author	Arms	No. pts (per arm)	PFS: HR (95% CI) $p < 0.001$	OS: HR (95% CI) $p = 0.009$
Targeted agents	Hudes et al. [2]	Temsirolimus	209	0.66 ^b (0.53–0.81)	0.73 ^b (0.58–0.92)
		Temsirolimus + IFN- α	210		$p = 0.009$
		IFN- α	207		0.96 ^c (0.76–1.20)
	Motzer et al. [13]	Sunitinib	375	0.53 (0.45–0.64)	0.82 (0.67–1.00)
IFN- α		375	$p < 0.001$	$p = 0.51$	
	Escudier et al. [15]	Bevacizumab + IFN- α	327	0.63 (0.52–0.75)	0.91 (0.76–1.10)
IFN- α		322	$p < 0.001$	$p = 0.336$	
	Rini et al. [14]	Bevacizumab + IFN- α	369	0.71 (0.61–0.83)	0.86 (0.73–1.01)
IFN- α		363	$p < 0.001$	$p = 0.069$	
	Escudier et al. [9]	Sorafenib	451	0.44 (0.35–0.55)	0.88 (0.74–1.04)
Placebo		452	$p < 0.001$	$p = 0.146$	
	Sternberg et al. [10]	Pazopanib	290	0.46 (0.34–0.62)	0.91 (0.71–1.16)
Placebo		145	$p < 0.001$	$p = 0.224$	
	Rini et al. [11]	Axitinib	126 ^b	0.46 ^b (0.31–0.67)	0.81 ^a (0.55–1.19)
Sorafenib		125 ^a	$p < 0.001$	$p = 0.144$	
	Motzer et al. [16]	Pazopanib	557	1.05 (0.90–1.22)	0.91 (0.76–1.08)
Sunitinib		553		$p = 0.28$	
	Motzer et al. [17]	Tivozanib	260	0.79 (0.63–0.99)	1.24 (0.95–1.62)
Sorafenib		257	$p = 0.042$	$p = 0.105$	
	Rini et al. [18]	Temsirolimus + bevacizumab	400	1.07 (0.89–1.28)	1.04 (0.85–1.26)
IFN + bevacizumab		391	$p = 0.759$	$p = 0.638$	

Pastaba Nr. 1

Analizėje (*Bria et al. 2015*) pateikti kitų publikacijų apibendrinti duomenys patikimai neįrodo koreliacijos tarp pakaitinės ir surogatinės vertinamosios baigties, trūksta analizuotų populiacijų duomenų. Taip pat analizėje didelė vaistų su skirtingais veikimo mechanizmais įvairovė. Koreliacija tarp OS ir PFS vertinta pasirinktais tam tikrais laiko taškais.

Kitose pateiktose publikacijose *Delea et al.*, *Halabi et al.*, *Hotte et al.*, *Négrier et al.* stiprios koreliacijos tarp OS ir PFS (koreliacijos koeficientas $> 0,85$) neįrodė.

Išvada:

Tarnyba įvertinusi papildomai pateiktus duomenis nustato, jog terapinės vertės balas išlieka nepakitęs – 10 balų (kabozantinibo terapinė nauda yra nesiskirianti: bent vienu tiesioginiu palyginamuoju klinikiu tyrimu pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu).

Viršininkas



Gytis Andrulionis