



25
100-01-10
9-816

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

2020-01-15 Nr. (1.18)2R-
71
I 2019-11-28 Nr.

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

DĖL VAISTINIO PREPARATO NIVOLUMABO (OPDIVO) TERAPINĖS VERTĖS

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo UAB „Swixx Biopharma“ (toliau – Pareiškėjas) 2019-11-28 raštą, kuriame Pareiškėjas nesutinka su Tarnybos 2019-09-03 raštu Nr. (1.18)2R-2411 pateikta išvada dėl vaistinio preparato nivolumabo (Opdivo) terapinės vertės bei pateikia papildomą informaciją vaistinio preparato terapinės vertės pervertinimui.

Tarnyba primena, kad nivolumabas siūlomas kompensuoti pažeidusios limfmazgius arba metastazavusios melanomos, pilnai pašalintos operacijos būdu, adjuvantinei monoterapijai suaugusiesiems (TLK-10-AM – C43). Pirminio vertinimo metu Tarnyba nustatė, kad nivolumabo terapinė vertė yra abejotina, kadangi nivolumabo efektyvumas melanomos adjuvantiniam gydymui buvo pagrįstas tik nebrandžiais nevaliduotos pakaitinės vertinamosios baigties (išgyvenamumo be ligos recidyvo) rezultatais – IBLR mediana nebuvo pasiekta nei tiriamojoje, nei kontrolinėje grupėje.

Pareiškėjas su tokiu vertinimu nesutiko ir pateikė šiuo šaltinius:

1. Weber J. et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma, N Engl J Med 2017;377:1824-35;
- 2.1. Weber J. et al. Adjuvant Nivolumab Versus Ipilimumab in Resected Stage III/IV Melanoma: 3-Year Efficacy and Biomarker Results from the Phase 3 CheckMate 238 Trial, oral presentation at ESMO 2019 conference;
- 2.2. Weber J. et al. Adjuvant nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) in resected stage III/IV melanoma: 3-year efficacy and biomarker results from the phase III CheckMate 238 trial, Annals of Oncology 30 (Supplement 5): v533–v563, 2019;
3. Placebos and Blinding in Randomized Controlled Cancer Clinical Trials for Drug and Biological Products, Guidance for Industry, FDA, August 2019;
4. Sullivan R. et al. An update on the Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumor immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma: version 2.0; Journal for Immunotherapy of Cancer 2018, 6:44;
5. Michieli O. et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology, 2019;
6. NCCN guidelines, Cutaneous Melanoma, Version 3.2019;
7. IQWiG-Berichte – Nr. 684 Nivolumab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 29.11.2018

8. Freeman M. et al. Indirect treatment comparison of nivolumab versus observation or ipilimumab as adjuvant therapy in resected melanoma using pooled clinical trial data, *Adv Ther* (2019) 36:2783-2796);
9. Alexander M. et al. Prolonged survival in stage III melanoma with Ipilimumab adjuvant therapy, *N Engl J Med* 2016; 375:1845-1855;
10. Suciū E. et al. Relapse-free survival as a surrogate for overall survival in the evaluation of stage II-III melanoma adjuvant therapy, *JNCIJ Natl Cancer Inst* 2018, 110 (1);
11. Batteson R. et al. Modelling survival of patients treated with adjuvant nivolumab who have melanoma with lymph node involvement or metastatic disease after complete resection, *PharmacoEconomics*, 2019.

[1] šaltinis buvo išanalizuotas pirminio vertinimo metu.

[2.1] šaltinis yra žodinis pranešimas, pristatytas 2019 metų ESMO kongreso metu. [2.2] šaltinis yra to paties pranešimo santrauka. Tarnyba primena, kad pagal patvirtintą terapinės vertės nustatymo tvarką (<https://www.vvkt.lt/index.php?1429736619> > Informacija Pareiškėjams pagal 2019-11-26 IFPA pateiktus klausimus) tokie šaltiniai kaip prezentacijos, stendiniai pranešimai, santraukos ar tezės nėra vertinami.

[3] šaltinis yra Jungtinių Amerikos Valstijų Maisto ir vaistų administracijos industrijai skirtos gairės apie placebo kaip palyginamosios grupės bei aklumo metodų taikymą randomizuotuose kontroliuojamosios onkologinių vaistų klinikiniuose tyrimuose. Tarnyba atkreipia dėmesį, kad Lietuva yra Europoje, todėl Jungtinių Amerikos Valstijų reguliacinių institucijų rekomendacijos neturi jokios galios. Taip pat nėra aišku, kodėl Pareiškėjas apskritai pridėjo šį šaltinį, nes Tarnyba neturėjo jokių pastabų nei dėl aklumo (CheckMate 238 klinikinis tyrimas buvo dvigubai aklas), nei dėl palyginamosios grupės (aktyvi kontrolė – ipilimumabas). Abu šie dizaino elementai vertinami palankiai.

[4] šaltinis yra Vėžio imunoterapijos draugijos bendro sutarimo dėl imunoterapijos, skirtos odos melanomai gydyti, atnaujinimas, [5] – ESMO odos melanomos diagnostikos, gydymo ir stebėjimo klinikinės praktikos gairės, [6] – NCCN odos melanomos gairės. Šiuose šaltiniuose aptariamas CheckMate 238 klinikinis tyrimas, kuris jau buvo įvertintas pirminio vertinimo metu. ESMO ir NCCN gairėse yra nuoroda į atnaujintus CheckMate 238 duomenis (*Weber JS, Mandalà M, Del Vecchio M et al. Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage III/IV melanoma: Updated results from a phase III trial (CheckMate 238). J Clin Oncol. 2018; 36: 9502-9502*), tačiau jie aprašyti tik santraukoje, todėl nevertinami. Tarnyba atkreipia dėmesį, kad gairėse nurodyta gydymo vieta ar rekomendacijos lygmuo įtakos vaistinio preparato terapinei vertei neturi ir tokia informacija nėra vertinami.

[7] šaltinis yra Vokietijos sveikatos technologijų vertinimo agentūros IQWiG nivolumabo vertinimas vokiečių kalba. Kitų agentūrų vertinimai įtakos terapinei vertei neturi.

[8] šaltinis yra netiesioginis adjuvantinio nivolumabo ir stebėjimo taktikos arba adjuvantinio ipilimumabo palyginimas pacientams, sergantiems IIIB/C stadijos melanoma, po atliktos rezekcijos. Šiam netiesioginiam palyginimui buvo paimti duomenys iš dviejų klinikinių tyrimų – EORTC 18071 ir CheckMate 238. Abu šie tyrimai buvo randomizuoti, dvigubai akli, III fazės klinikiniai tyrimai, kuriuose pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos recidyvo, o antrinė – bendrasis išgyvenamumas. EORTC 18071 lygino ipilimumabo veiksmingumą ir saugumą pacientams, sergantiems IIIA-C stadijos odos melanoma, po atliktos visiškios rezekcijos su stebėjimo taktika (placebo). Pacientams buvo skiriama arba ipilimumabas 10 mg/kg arba placebo 3 savaites 4 kartus, po to – kas 12 savaičių iki 3 metų. EORTC 18071 tyrimo šiuo metu prieinama stebėjimo mediana buvo 6,9 mėnesiai. CheckMate 238 tyrimo metodika aprašyta pirminio vertinimo metu, į šį tyrimą buvo įtraukti IIIB/C ir IV stadijos odos melanoma sergantys pacientai po atliktos visiškios rezekcijos. Tyrimo metu buvo prieinami 24 mėnesių stebėjimo trukmės CheckMate 238 tyrimo duomenys. Taigi, atliekant netiesioginio palyginimo tyrimą buvo naudoti abiejų klinikinių tyrimų 24 mėnesių duomenys.

Į netiesioginio palyginimo analizę buvo įtraukti pacientai, sergantys IIIB/C stadijos melanoma, nes tokių pacientų buvo abiejuose klinikiniuose tyrimuose. Abiejų tyrimų duomenys buvo sujungti naudojant polinkio taškų palyginimą (angl. *propensity score weighting*), koreguojant amžiaus, lyties, rasės, ECOG būklės, laiko nuo rezekcijos iki randomizacijos, ligos stadijos, naviko išopėjimo, limfmazgių pažeidimo, laktatdehidrogenazės kiekio ir klinikinių požymių prieš gydymą skirtumus tarp EORTC 18071 ir CheckMate 238 klinikinių tyrimų. Pacientai, kurių minėtos charakteristikos nebuvo žinomos, į tyrimą neįtraukti.

Klinikinė vertinamoji baigtis buvo reikiamų gydyti pacientų skaičius, kad vienas papildomas pacientas nepatirtų atkryčio (angl. *number needed to treat per additional recurrence-free survivor*) 12, 18 ir 24-ą mėnesį. Kitos baigtys buvo farmakoekonominės.

Į netiesioginio palyginimo analizę iš viso buvo įtraukti 1287 pacientai, sergantys IIIB/C stadijos odos melanoma: 278 pacientai buvo gydyti nivolumabu, 365 – placebo/ stebėseną, 644 – ipilimumabu. Vidutinis pacientų amžius buvo 52 metai, 60% buvo vyrų, apie 92% pacientų ECOG vertintas 0 balų, panaši dalis pacientų turėjo IIIB ir IIIC stadiją, apie 68% pacientams nustatytas mikroskopinis limfmazgių pažeidimas, 32% - makroskopinis limfmazgių pažeidimas. Po koregavimo pradinės pacientų charakteristikos buvo subalansuotos tarp grupių ir pradinės charakteristikos tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

Pastaba Nr. 1. Ipilimumabas neturi registruotos indikacijos melanomos adjuvantiniam gydymui, todėl palyginimas su juo nėra aktualus ir nėra analizuojamas.

Rezultatai. Reikiamų gydyti nivolumabu lyginant su placebo pacientų skaičius, kad vienas papildomas pacientas nepatirtų atkryčio, pavaizduotas 1 lentelėje.

Lentelė 1. Reikiamų gydyti pacientų skaičius, kad vienas papildomas pacientas nepatirtų atkryčio

Nivolumabas vs. placebo/ stebėjimas	Laikas, mėn.	Nivolumabo IBLR, %	Placebo IBLR, %	Absoliutus rizikos sumažinimas, %	Reikiamų gydyti pacientų skaičius, 95% PI
	12	74,1	48,7	25,5	3,93 (3,02-5,61)
	18	70,0	41,8	28,2	3,55 (2,78-4,91)
	24	66,8	37,6	29,3	3,42 (2,69-4,67)

IBLR – išgyvenamumas be ligos recidyvo, PI – pasikliautinis intervalas

Pastaba Nr. 2. Pateikta tik aprašomoji statistika, jokie analitinės statistikos metodai, lyginantys nivolumabo ir placebo veiksmingumą, taikyti nebuvo, todėl neįmanoma pateikti patikimų išvadų apie nivolumabo pranašumą ar neprastumą.

[9-11] šaltiniai yra skirti pakaitinės vertinamosios baigties IBLR validacijai, norint įrodyti, kad IBLR stipriai koreliuoja su bendroju išgyvenamumu (koreliacijos koeficientas $>0,85$). Tarnyba primena, kad IBLR būtų laikoma validuota nivolumabo (PD-1 inhibitorius) atveju, jeigu atlikta koreliacijos analizė būtų: 1) ligos stadijai specifiška (t.y. į analizę būtų įtraukti pacientai, sergantys IIIB, IIIC ar IV stadijos melanoma po atliktos visiškos rezekcijos), 2) populiacijai specifiška (į analizę įtrauktų pacientų pradinės charakteristikos turėtų būti panašios į pacientų, įtrauktų į CheckMate 238 klinikinį tyrimą, charakteristikas), 3) vaistinių preparatų klasei specifiška (t.y. turėtų būti analizuotas kitas PD-1 ar PD-L1 inhibitorius). Tam, kad IBLR būtų pripažintas validuota pakaitine vertinamąja baigtimi turi atitikti visi kriterijai, koreliacijos koeficientas turi būti $>0,85$ bei atliktos analizės metodologijoje neturi būti nustatyta reikšmingų trūkumų.

[9] šaltinyje nėra atlikta koreliacijos tarp IBLR ir BI analizė, todėl toks šaltinis nėra tinkamas validacijai vertinti.

[10] šaltinis yra 13 klinikinių tyrimų metaanalizė, kuri vertino IBLR koreliaciją su BI randomizuotuose II-III stadijos melanomos adjuvantinio gydymo tyrimuose, kuriuose buvo lygintas interferonas su stebėseną (placebu). Ši analizė parodė, kad IBLR gali būti laikomas validuota pakaitine vertinamąja baigtimi nuspejant BI pacientams sergantiems didelės rizikos II-III stadijos melanoma ir taikant gydymą interferonu (ρ 0,89 (pacientų lygmuo), $R^2=0,91$ (klinikinių tyrimų lygmuo)).

Atitikimas anksčiau aprašytiems kriterijams:

1. Specifiškumas ligos stadijai. Į analizę įtraukti pacientai, sergantys II – III stadijos melanoma, o į CheckMate 238 tyrimą buvo įtraukti pacientai sergantys IIIB/C ir IV stadijos melanoma.
2. Specifiškumas populiacijai. Į analizę įtrauktų pacientų charakteristikos nėra išsamiai aprašytos. Žinoma, kad amžiaus mediana buvo 50 m., daugiau duomenų (gretutinės ligos, funkcinė būklė, lytis) nepateikta. Į CheckMate 238 tyrimą įtrauktų ir nivolumabu gydytų pacientų amžiaus amžiaus vidurkis buvo 56 metų, taip pat neįmanoma pasakyti ar sutampa kitos charakteristikos.
3. Specifiškumas vaistinių preparatų klasei. Analizė atlikta, vertinant interferoną ir ipilimumabą, kurie yra priskiriami kitoms vaistų klasėms nei nivolumabas.

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

[11] šaltinis yra matematinis bendro išgyvenamumo modeliavimas pagal CheckMate 238 klinikinio tyrimo IBLP rezultatus. Pagal Tarnybos patvirtintą validacijos metodiką, tokie duomenys nėra tinkami pakaitinės baigties validavimui.

Pareiškėjas taip pat teigia, kad pirminio vertinimo metu nustatyta terapinė vertė (8 balai) neatitinka Įsakyme Nr. 159 „Dėl Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ (toliau – Įsakymas) nurodytų kriterijų, argumentuodamas tuo, kad klinikinio tyrimo kokybė yra Europos vaistų agentūros vertinimo objektas bei kad klinikinio dydžio reikšmingumo vertinimas negali būti atliekamas, nes jis jau buvo įvertintas kaip reikšmingas įvairių gydymo gairių rengėjų. Tarnyba primena, kad pagrindinis Europos vaistų agentūros tikslas yra įvertinti naudos ir žalos santykį konkrečiai indikacijai, o Tarnybos kaip sveikatos technologijų vertinimo agentūros tikslas yra palyginti vertinamo vaistinio preparato veiksmingumą su kitu tai pačiai indikacijai taikomu gydymu, taigi, kiekvienu atveju vertinimas yra atliekamas nepriklausomai, vertinant kitus klinikinio tyrimo aspektus nei vaistinio preparato registracijos metu. Ypačingai daug dėmesio atliekant sveikatos technologijų vertinimą skiriama klinikinio tyrimo pritaikomumui Lietuvos populiacijai, nustatytam efekto dydžio klinikiniam reikšmingumui, reprezentatyvumui, esamiems šališkumams, trikdžiams ir neaiškumams. Tai yra nurodyta Įsakymo 1 priedo 2.3.2 punkte „*kiekvieną atvejų vertinimą atliekančio specialisto diskrecijai paliekama įvertinti ir pagrįsti, įskaitant, bet neapsiribojant pareiškėjo pateikta informacija, klinikiniais tyrimais nustatytų rezultatų klinikinį reikšmingumą ir reprezentatyvumą, esamą šališkumą (angl. bias), trikdžius (angl. confounding factors), neaiškumus (angl. uncertainties) ar kitus trūkumus ir su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pokytį, jei toks buvo vertintas. Jei nustatyta terapinė nauda vertinama kaip kliniškai nereikšminga arba dėl nustatyto šališkumo, trikdžių, neaiškumų ar kitų trūkumų pagrįstai abejojama vaistinio preparato suteikiama nauda lyginant su palyginamuoju gydymo, terapinė nauda gali būti vertinama kaip pridėtinė (įvertinta 11 balų), nesiskirianti (įvertinta 9–10 balų) arba abejotina (įvertinta 8 balais)*“. Todėl Tarnybos vertinimas, kad absoliutaus IBPL medianos prieaugio nebuvimas yra reikšmingas trūkumas, yra pagrįstas ir atitinka Įsakyme aprašytus vertinimo kriterijus.

Išvada

Pareiškėjas nepateikė naujų, terapinės vertės nustatymui tinkamų duomenų apie vaistinio preparato nivolumabo veiksmingumą, skiriant jį pažeidusios limfmazgius arba metastazavusios melanomos, pilnai pašalintos operacijos būdu, adjuvantinei monoterapijai suaugusiesiems. Klinikiniame tyrime CheckMate 238 nei nivolumabo, nei ipilimumabo šakose nebuvo pasiektos IBLR medianos, todėl neįmanoma įvertinti absoliutaus efekto dydžio. IBLR kaip pakaitinės vertinamosios baigties validacijai pateikti duomenys neatitiko validuotai pakaitinei baigčiai keliamų reikalavimų, todėl ši baigtis išlieka pakaitinė. Atsižvelgiant į naujų veiksmingumo rezultatų, tinkamų vertinimui, stoka, terapinė vertė išlieka nepakitusi (8 balai).

Viršininkas



Gytis Andrulionis