



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**

Lietuvos Respublikos Sveikatos  
apsaugos ministerijos Vaistų ir  
medicinos pagalbos priemonių  
kompensavimo komisijai

Nr.

Kopija:  
Johnson & Johnson, UAB  
El. paštas: [lt@its.jnj.com](mailto:lt@its.jnj.com)

I 2019-12-30 Nr. SD-497

**DĖL DARATUMUMABO (DARZALEX) PIRMINĖS PARAIŠKOS PERVERTINIMO IR  
PAPILDOMOS MEDŽIAGOS PATEIKIMO**

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, išnagrinėjo UAB „Johnson & Johnson“ (toliau – Pareiškėjas) 2019-12-30 raštą ir pagal kompetenciją pateikia naujai nustatytą daratumumabo (Darzalex) terapinės vertės balą.

Tarnyba primena, kad daratumumabas buvo vertintas pagal registruotą indikaciją „daratumumabas derinyje su bortezumibu, melfalanu ir prednizolonu skirtas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems naujai buvo diagnozuota daugybinė mieloma (DM) ir kuriems netinka autologinė kamieninių ląstelių transplantacija (autoKLT)“, netaikant skyrimo sąlygų (TLK-10-AM C90.0). Pirminio vertinimo metu Pareiškėjas pateikė daugiacentrį, randomizuotą, atvirą, aktyviai kontroliuojamą, 2 paralelinių grupių klinikinį tyrimą ALCYONE. Pagrindinės vertinamosios baigties IBLP (pakaitinė) mediana tiriamojoje grupėje nepasiekta, kontrolinėje – 18,1 mėn. Šis klinikinis tyrimas parodė teigiamą tendenciją, vertinant pagrindinę ir antrines baigtis, pacientams, kuriems papildomai skirtas daratumumabas. Tačiau esant nepasiektai išgyvenamumo be ligos progreso (IBLP) medianai, nesant bendrojo išgyvenamumo (BI) duomenų, buvo galima daryti tik prielaidą, kad po ilgesnio klinikinio tyrimo stebėjimo, bus pasiekti norimi rezultatai. Be to, Tarnyba nurodė, kad trūko duomenų, norint įvertinti, ar pasirinkta pagrindinė vertinamoji baigtis IBLP koreliuoja su BI rezultatais.

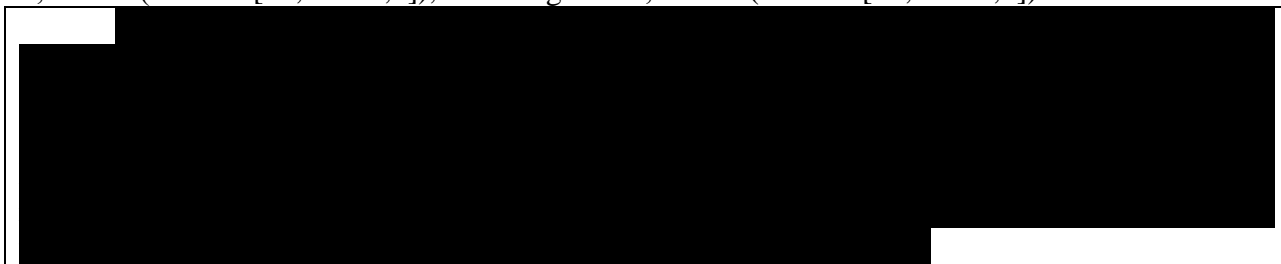
Pareiškėjas antriniam vertinimui pateikė papildomą medžiagą:

1. Klinikinio tyrimo ALCYONE ilgesnio stebėjimo rezultatus. Mateos MV et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2019-12-09.
2. ALCYONE study (data on file). Interim analysis 3. (konfidenciali informacija)
3. Vokietijos agentūros iQwig bei jų kompensavimo komisijos G-BA vertinimai.
4. Mukaka MM. Statistics Corner: a guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Medical Journal*; 24(3):69-71, 2012.



5. Cartier S et al. relationship between treatment effects on progression free survival and overall survival in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of published clinical trial data. *Oncology research and treatment*. 2015; 38: 88-94.
6. Gay F et al. Complete response correlates with long-term progression free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. *Blood* 2011; 117:3025-31.
7. van de Velde HJ et al. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica* 2007; 92; 1399-406.
8. Munshi NC et al. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma. A meta-analysis. *JAMA oncology* 2017; 3; 1: 28-35.
9. CHMP EPAR for Darzalex. Procedure No. EMEA/H/C/004077/II/0011. 26 July 2018.

**Dėl IBLP ir BI atnaujintų duomenų.** ALCYONE tyrimo rezultatai po 40,1 mėn. (IQR 37,4 – 43,1) stebėjimo, D-VMP grupėje mirė 83 (24 proc.) iš 350, o VMP – 126 (35 proc.) iš 356 pacientų. Mirties rizikos santykis, lyginant šias abi grupes, buvo 0,60 (95% PI [0,46-0,80];  $p=0,0003$ ), peržengus iš anksto numatytą sustabdymo reikšmę (ang. *prespecified stopping boundary*) ( $p=0,0317$ ), kuri parodo 40 proc. mirties rizikos sumažėjimą. 36 mėn. D-VMP gr. išgyveno 78,0 proc. (95% PI [73,2-82,0]) pacientų, o VMP – 67,9 proc. (95% PI [62,6-72,6]). BI mediana nebuvo pasiekta nei vienoje grupėje, tęsiamas tolesnis stebėjimas. 36 mėn. IBLP D-VMP gr. pasiekė 50,7 proc. (95% PI [45,1 – 55,9]) pacientų, o VMP – 18,5 proc. (95% PI [14,4 – 23,1]). IBLP mediana D-VMP gr. buvo 36,4 mėn. (95% PI [32,1 – 45,9]), o VMP gr. – 19,3 mėn. (95% PI [18,0 – 20,4]).



Referuojant į pateiktą Vokietijos agentūros bei jų kompensavimo komisijos vertinimą, Tarnyba pažymi, kad kitų šalių agentūrų sprendimai įtakos vaistinio preparato terapinei vertei neturi.

**Dėl atsako dažnio ir minimalios liekamosios ligos.** Bendrasis atsako dažnis (BAD) buvo statistiškai reikšmingai didesnis D-VMP gr. (90,9 proc. (95% PI [87,3 – 93,7])), lyginant su VMP gr. – 73,9 proc. (95% PI [69,0 – 78,4]),  $p<0,0001$ . Labai geras arba geresnis dalinis atsako dažnis D-VMP gr. buvo 73 proc., o VMP gr. – 50 proc.,  $p<0,0001$ . Visiško arba geresnio atsako dažnis D-VMP gr. buvo 46 proc., o VMP gr. – 25 proc.,  $p<0,0001$ . Minimalus liekamosios ligos (MLL) nebuvimas D-VMP gr. buvo 28 proc., o VMP gr. – 7 proc.,  $p<0,0001$ .

**Dėl BI korelacijų su IBLP, BAD ir MLL.** Pareiškėjas pateikė 4 publikacijas, kurios galimai rodo BI koreliaciją su IBLP, BAD bei MLL. Be to, buvo pateiktas straipsnis (Mukaka et al., 2012) apie korelacijos koeficientų naudojimą medicinoje, kuris įtakos daratumumabo terapinės vertės nustatymui neturi ir vertinamas nebus. Tarnyba primena, kad validuota pakaitine baigtimi laikoma netiesioginė vertinamoji baigtis, kurios koreliacija (korelacijos koeficientas  $> 0,85$ ) su tiesiogine vertinamąja baigtimi yra įrodyta recenzuojamuose straipsniuose. Validuojant pakaitinę vertinamąją baigtį, svarbu įsitikinti, kad pateikti korelacijos 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.

Cartier et al., 2015

Į šią apžvalgą buvo įtraukti 21 klinikiniai tyrimai, kurie atitiko įtraukimo kriterijus. Stebėjimo mediana buvo 20-71 mėn., jei daratumumabas skirtas pirmos eilės gydymui (n=13), 54 mėn. – pirmos eilės gydymui ir tęstas (n=1), 23,2-52 mėn. – kaip palaikomoji terapija (n=4), ir 7,2-22,8 mėn. – gydymui atspariai daiginei mielomai (DM) (n=3). Visų į tyrimus įtrauktų pacientų amžiaus mediana buvo 56-78,5 m. Tyrimų kokybė buvo vertinta pagal NICE randomizuotų klinikinių tyrimų klausimyną. Publikacijos autoriai nurodo, kad įvertinus kokybę, 7 tyrimuose nebuvo apibūdinta randomizacija ar aklumo metodai, taip pat 7 tyrimai turėjo didelę atlikimo šališkumo tikimybę (dažniausiai dėl to, kad tyrimas nebuvo dvigubai aklas), 12 tyrimų nebuvo aišku, kaip buvo paskirstytas gydymas, 2 tyrimams buvo nustatyta didelė *detection* šališkumo tikimybė, o 15 – neaiški. Autoriai pasirinko atlikti Pearsono koreliaciją tarp BI ir IBLP rizikos santykių (RS, ang. *Hazard ration*). Vertinimas atliekamas pagal kriterijus, minėtus aukščiau:

1. *Ligai ar ligos stadijai specifiški*. 14 klinikinių tyrimų buvo skirti naujai diagnozuotai daiginei mielomai gydyti (pirmaeiliam gydymui), tačiau, ar tai buvo pacientai, kuriems netinka autologinė kamieninių ląstelių transplantacija, publikacijoje nėra pateikta. Viename klinikiniame tyrime nurodyta, kad buvo atlikta autoKLT.
2. *Populiacijai specifiški*. Visų į tyrimus įtrauktų pacientų amžiaus mediana buvo 56-78,5 m. 15 klinikinių tyrimų buvo atlikti Europoje. Kitų duomenų apie pacientų populiaciją nebuvo pateikta.
3. *Vaistinių preparatų klasei specifiški*. Tyrime yra vaistų, kurie būtų skiriami kartu su daratumumabu, tačiau šios vaistų klasės preparatų nebuvo įtraukta.

**Rezultatai:** koreliacija tarp IBLP RS ir BI RS buvo teigiama  $r = 0,82$ ,  $p < 0,0001$ .

**Išvada:** neaišku, ar ši analizė yra ligos stadijai ir populiacijai specifiška, vaistų klasei nespecifiška. Verta paminėti, kad RS neįrodo nei IBLP, nei BI pranašumo, todėl jo pasirinkimas taip pat vertinamas kaip netinkamas.

Gay F et al., 2011

Į šią analizę įtraukti pacientai, kuriems naujai diagnozuota daiginė mieloma ir kuriems netinka autologinė kamieninių ląstelių transplantacija dėl amžiaus ( $\geq 65$  m.) ar gretutinių ligų. Pacientai buvo gydomi melfalano ir prednizono deriniu (n=332), melfalano, prednizono ir talidomido deriniu (n=332), melfalano, prednizono ir bortezomibo (n=257) arba melfalano, prednizono, bortezomibo ir talidomido deriniu (n=254). Šie duomenys paimti iš trijų daigiacentrių klinikinių tyrimų. Visų į tyrimus įtrauktų pacientų amžiaus mediana buvo 72 m. Vertinimas atliekamas pagal kriterijus, minėtus aukščiau:

1. *Ligai ar ligos stadijai specifiški*. Pacientai, kuriems naujai diagnozuota daiginė mieloma ir kuriems netinka autologinė kamieninių ląstelių transplantacija dėl amžiaus ( $\geq 65$  m.) ar gretutinių ligų.
2. *Populiacijai specifiški*. Visų į tyrimus įtrauktų pacientų amžiaus mediana buvo 72 m., nors įtraukimo sąlygoje nurodoma, kad turėtų būti  $< 65$  m.
3. *Vaistinių preparatų klasei specifiški*. Tyrime yra vaistų, kurie būtų skiriami kartu su daratumumabu, tačiau šios vaistų klasės preparatų nebuvo įtraukta.

**Rezultatai:** Koreliacijos koeficientas nenurodytas.

**Išvada:** ši analizė yra ligai ir ligos stadijai specifiška, neaišku, ar populiacijai specifiška, vaistų klasei nespecifiška, rezultatai nepagrindžia, kad BAD koreliuoja su IBLP ar BI.

van de Velde HJ et al., 2007

Į šią analizę įtrauktas 21 tyrimas (10 klinikinių tyrimų bei 11 retrospektyvinių analizių), kuriame dauginė mieloma buvo gydyta didelių dozių terapija bei autoKLT.

Vertinimas atliekamas pagal kriterijus, minėtus aukščiau:

1. *Ligai ar ligos stadijai specifiški.* Pacientai, kuriems naujai diagnozuota dauginė mieloma buvo gydyta didelių dozių terapija bei autoKLT.
2. *Populiacijai specifiški.* Pacientų charakteristikos nepateiktos.
3. *Vaistinių preparatų klasei specifiški.* Neaišku, kokiais vaistais buvo gydyti pacientai.

Rezultatai: Koreliacijos koeficientas nenurodytas.

Išvada: ši analizė yra ligai ir ligos stadijai nespecifiška, neaišku, ar populiacijai bei vaistų klasei specifiška, rezultatai nepagrindžia, kad BAD koreliuoja su IBLP ar BI.

Munshi NC et al., 2017

Į šią analizę įtrauktas 21 tyrimas, kuriame pranešta apie MLL, IBLP ir BI. 14-oje tyrimų (n=1273) buvo duomenys apie MLL ir IBLP, o 12-oje (n=1100) – MLL ir BI. Į 13 klinikinių tyrimų buvo įtraukti pacientai, kuriems naujai diagnozuota dauginė mieloma ir kuriems atlikta autoKLT, o likusiuose nebuvo nurodyta, kokie pacientai įtraukti. Autoriai nurodo, kad šios publikacijos rezultatų pritaikymas kitoms populiacijoms (pvz. naujai diagnozuotos DM ir kuriems negalima atlikti autoKLT) lieka neaiškus.

Vertinimas atliekamas pagal kriterijus, minėtus aukščiau:

1. *Ligai ar ligos stadijai specifiški.* Daliai pacientų buvo naujai diagnozuota dauginė mieloma.
2. *Populiacijai specifiški.* Pacientų charakteristikos nepateiktos.
3. *Vaistinių preparatų klasei specifiški.* Neaišku, kokiais vaistais buvo gydyti pacientai.

Rezultatai: Koreliacijos koeficientas nenurodytas.

Išvada: ši analizė yra ligai ir ligos stadijai nespecifiška, neaišku, ar populiacijai bei vaistų klasei specifiška, rezultatai nepagrindžia, kad MLL koreliuoja su IBLP ar BI.

Apibendrinant visas pateiktas publikacijas, Tarnyba pažymi, kad Pareiškėjo teiginys „...“, todėl galima laikyti, kad šios pakaitinės baigtys yra validuotos“ yra klaidinantis ir neteisingas (žr. vertinimus aukščiau).

**Dėl gyvenimo kokybės.** Pareiškėjas pateikė Europos viešojo vertinimo protokolą, kuriuo patvirtinta nauja daratumumabo terapinė indikacija. Šiame dokumente nurodoma, kad gyvenimo kokybės pokytis nuo pradinio iki 3 mėn. buvo antrinė vertinamoji baigtis. Ji buvo vertinta, remiantis validuotais EORTC-QLQ-C30 ir EQ-5D-5L klausimynais. D-VMP gr. gyvenimo kokybės pokytis nuo pradinio iki 3 mėn. buvo statistiškai reikšmingai didesnis, remiantis EORTC-QLQ-C30 klausimynu (VMP: 4,1 [95% PI: 1,8, 6,5], D-VMP: 7,6 [95% PI: 5,3, 9,8], p=0,0265, tačiau nebuvo atlikta korekcijų prieš daugybinį testavimą. Taip pat šią antrinę baigtį vertinant pagal EQ-5D-5L klausimyną, pokytis buvo didesnis D-VMP gr. nei VMP gr. (VMP: 3,7 [95% PI: 1,7, 5,7], D-VMP: 6,8 [95% PI: 4,9, 8,7], p=0,0151, tačiau duomenys nebuvo pritaikyti daugybiniam testavimui (ang. *adjustment for multiplicity*). Daugybinis testavimas reikalingas, kad būtų išvengta šališkumų, šiuo atveju, statistinė analizė atlikta neatmetus šališkumų.

Išvada:

Pareiškėjas pateikė atnaujintus publikuotus ALCYONE duomenis po ilgesnio stebėjimo, konfidencialius šio klinikinio tyrimo duomenis, 4 publikacijas, kuriomis buvo siekta validuoti įvairias

netiesiogines baigtis (IBLP, BAD, MLL), Europos viešojo vertinimo protokolus, kuriuose nurodyti gyvenimo kokybės rezultatai. Tarnyba pažymi, kad po ilgesnio stebėjimo (40,1 mėn.), abiejose grupėse pasiektos IBLP medianos – D-VMP gr. 36,4 mėn. (95% PI [32,1 – 45,9]), o VMP gr. – 19,3 mėn. (95% PI [18,0 – 20,4]), BI medianos išlieka nepasiektos, tačiau mirties rizikos santykis, lyginant abi grupes, buvo statistiškai reikšmingas ( $p=0,0003$ ) ir, autorių teigimu, peržengė iš anksto numatytą sustabdymo reikšmę ( $p=0,0317$ ) (metologijos dalyje neaprašyta). Taip pat pateikti BI 25-osios procentilės konfidencialūs duomenys, tačiau šis rodiklis atitiktų netiesioginės vertinamosios baigties apibrėžimą ir reiktų, kad būtų įrodyta šio rodmens koreliacija su bendrojo išgyvenamo mediana. Publikacijose, kuriomis siekta validuoti įvairias netiesiogines baigtis, nustatyta trūkumų. Gyvenimo kokybės rezultatai rodo, kad D-VMP gr. pacientai jautėsi statistiškai reikšmingai geriau, tačiau duomenys nebuvo pritaikyti daugybiniam testavimui, todėl lieka neaiškumų.

Tarnyba nustato, kad daratumumabo (Darzalex) terapinė nauda yra pridėtinė: tiesioginiu palyginamuoju klinikiniu tyrimu įrodytas vaisto pranašumas pagal antrinę esminę tiesioginę vertinamąją baigtį prieš palyginamąjį gydymą (11 balų), tačiau kyla neaiškumų dėl iš anksto numatytos sustabdymo reikšmės statistinės analizės plano.

Viršininkas

Gytis Andrulionis