

Forma patvirtinta  
Valstybinės vaistų kontrolės  
tarnybos prie Lietuvos Respublikos  
sveikatos apsaugos ministerijos  
viršininko 2021 m. lapkričio 12 d.  
įsakymu Nr. (1.72E)1A-1418  
(Valstybinės vaistų kontrolės  
tarnybos prie Lietuvos Respublikos  
sveikatos apsaugos ministerijos  
viršininko 2022 m. d.  
įsakymo Nr. redakcija)

**REKOMENDACIJA DĖL VAISTINIO PREPARATO LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS VAISTINIŲ PREPARATŲ IR MEDICINOS  
PAGALBOS PRIEMONIŲ KOMPENSAVIMO KOMISIJAI**

**Keytruda 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui**

**(Pembrolizumabas)**

**STV-189**

**1. BENDROJI DALIS**

1.1	Pareiškėjas	UAB "Merck Sharp & Dohme"
1.2	Registracijos data	2015-07-17
1.3	Paraiškos tipas (pagal vaistinio preparato registracijos tipą, įtvirtintą Direktyvos 2001/83/EB straipsniuose)	<input checked="" type="checkbox"/> 8.3 str. (pilna byla, pagrįsta savais tyrimais) <input type="checkbox"/> 10 a str. (pripažintas medicininis vartojimas) <input type="checkbox"/> 10.1 str. (generinis) <input type="checkbox"/> 10.3 str. (hibridinis)
1.4	Ar vaistinis preparatas įrašytas į Bendrijos retųjų vaistinių preparatų registrą?	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne
1.5	STV paraiškos pobūdis	<input checked="" type="checkbox"/> Pilna paraiška <input type="checkbox"/> Supaprastinta paraiška
1.6	Pareiškėjo teikiama (-os) kompensuoti vaistinio preparato indikacija (-os) Kodas pagal TLK-10 AM	Monoterapija KEYTRUDA skirta suaugusiųjų inkstų ląstelių karcinomos, kai yra padidėjusi ligos recidyvo rizika po atliktos nefrektomijos arba po nefrektomijos ir metastazių rezekcijos, adjuvantiniam gydymui.  Ligos kodai pagal TLK-10-AM klasifikaciją – C64.
1.7	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Neteikiamos.

1.8	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas	<input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas (tiesioginis pembrolizumabo ir placebo palyginimas) <input type="checkbox"/> Netinkama
-----	--	--

### 1.9 Kitų valstybių atsakingų institucijų atlikto Sveikatos technologijų vertinimo (toliau – STV) išvados

STV agentūros pavadinimas, šalis	STV vertinimas atliktas	Klinikinio vertinimo išvada	Farmakoekonominio vertinimo išvada
Nacionalinis sveikatos ir klinikinės kompetencijos institutas, Didžioji Britanija (angl. <i>National Institute for Health and Care Excellence, NICE</i> )	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2022-10-19	Pembrolizumabas rekomenduojamas, pagal jo rinkodaros leidimą, kaip papildomo gydymo galimybė suaugusiems pacientams, sergantiems inkstų ląstelių karcinoma, turinčia padidėjusią atkryčio riziką po nefrektomijos, su arba be metastazių pažeidimų rezekcijos.	Kompensuojamas sumažinus kainą pagal komercinę sutartį.
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i> )	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2022 09	Pembrolizumabas kompensuojamas kaip papildomas gydymas suaugusiems pacientams, sergantiems inkstų ląstelių karcinoma, turintiems vidutinę-aukštą arba didelę atkryčio riziką po nefrektomijos arba po nefrektomijos ir metastazinių pažeidimų rezekcijos.	Kompensuojamas sumažinus kainą pagal komercinę sutartį.
Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i> )	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2024 04	Rekomenduota kompensuoti pagal registruotą indikaciją	Rekomenduojama svarstyti kompensavimui jei jo kaštų efektyvumas būtų pagerintas, palyginti su esamais gydymo būdais.

## 2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Inkstų ląstelių karcinoma (ILK) yra dažniausiai diagnozuojamas inkstų vėžio tipas, sudarantis daugiau nei 80 proc. inkstų piktybinių ligų. ILK terminas apima įvairius inkstų, išskyrus inksto geldelės, piktybinius navikus.

2020 metais Europoje diagnozuota 138 611 naujų ILK atvejų. Per pastaruosius du dešimtmečius sergamumas ILK visame pasaulyje ir Europoje kasmet augo maždaug 2 proc. 2022 m. pasaulinis mirtingumas nuo ILK buvo 179 368 (115 600 vyrų ir 63 768 moterų), nors daugelyje Europos valstybių pastaraisiais metais mirtingumas nuo ILK mažėja. Tarp Europos valstybių 2020 m. didžiausias ILK paplitimas nustatytas Lietuvoje – 14,5 atvejų 100000 gyventojų.

### *Ligos gydymas*

Jeigu galima, ILK gydymui taikoma nefrektomija, chirurginis gydymas gali būti taikomas ir esant ligos metastazėms. Po nefrektomijos, esant lokalizuotai ILK, liga atsinaujina nuo 20 iki 40 proc. pacientų. Ligos atsinaujinimas priklauso nuo ligos stadijos – esant T1 stadijai, liga atsinaujina 7 proc. pacientų, T2 – 26 proc., T3 – 39 proc. Sėkmingai pašalinus pirminį naviką adjuvantinio gydymo tikslas yra išvengti ligos atsinaujinimo. Šiuo metu, pacientui atlikus nefrektomiją, Lietuvoje nėra skiriamas joks adjuvantinis gydymas po lokaliai ar lokaliai išplitusios ILK operacinio gydymo.

Remiantis Europos onkologų draugijos 2024 m. atnaujintomis praktinėmis gairėmis, pacientams, kuriems nustatomas neišplitęs arba vietiškai išplitęs rezektabilus T1-T4 pirminis navikas, taikomas operacinis gydymas (dalinė rezekcija, radikali nefrektomija). Po gydymo gairėse rekomenduojama apsvarstyti adjuvantinį gydymą svarstomu vaistiniu preparatu pembrolizumabu pacientams, kuriems nustatyta vidutinės didelės ar didelės rizikos operabili šviesiųjų ląstelių ILK. Gydymą rekomenduojama pradėti per 12 savaičių po operacijos ir tęsti iki vienerių metų.

Atlikus detalų klinikinį vertinimą, Tarnyba įvertino, jog palyginamasis gydymas placebo atitinka įprastą klinikinę praktiką gydant suaugusius pacientus, sergančius inkstų ląstelių karcinoma, kai yra padidėjusi ligos recidyvo rizika po atliktos nefrektomijos arba po nefrektomijos ir metastazių rezekcijos. Vertinimui aktualūs palyginamojo pembrolizumabo ir placebo veiksmingumo duomenys pateikti tiesioginio palyginimo dalyje (klinikinis tyrimas KEYNOTE-564).

### *Tiesioginis palyginimas*

Klinikinis palyginimas grindžiamas klinikinio tyrimo KEYNOTE-564 duomenimis. Tyrime įtraukti 18 metų ir vyresni, geros funkcinės būklės (ECOG 0 arba 1) pacientai, kuriems nustatyta ILK su šviesiųjų ląstelių komponentu ir turintys vidutinę aukštą ar didelę atkryčio riziką po nefrektomijos, arba pacientai, kuriems nustatytos metastazės (M1 stadijos) be ligos požymių po nefrektomijos ir metastazių rezekcijos (angl. *tumour free*). Tyrime vidutinė - didelė inkstų ląstelių karcinomos recidyvo rizika laikyta, kai pagal TNM klasifikaciją pirminis navikas buvo pT2 stadijos, pagal histologinę klasifikaciją nustatytas 4 rizikos laipsnis arba sarkomatoidiniai požymiai, N0, M0 arba esant pT3 stadijai, bet kokio laipsnio histologinei klasifikacijai, N0, M0. Didelės rizikos inkstų ląstelių karcinomos recidyvo rizika laikyta, kai pagal TNM klasifikaciją pirminis navikas yra pT4, bet kokio laipsnio histologinės klasifikacijos, N0, M0 arba pirminis navikas yra bet kokios stadijos, bet kokio laipsnio histologinės klasifikacijos, N+, M0.

Tyrime buvo suplanuotos kelios tarpinės analizės. Remiantis pirma tarpine analize (IA1, vidutinė stebėjimo trukmė 24,1 mėn.), nustatyta, jog vartojant pembrolizumabą ligos atsinaujinimo arba mirties rizika (t.y. IBLP; pirminė vertinamoji baigtis) buvo 32 proc. mažesnė (RS 0,68; 95 proc. PI 0,53–0,87; P = 0,002) lyginant su placebo vartojimu. Antros tarpinės analizės metu (IA2, vidutinė stebėjimo trukmė 30,1 mėn.) rizika buvo 37 proc. mažesnė (RS 0,63; 95 proc. PI 0,50–0,80), trečios (IA3, vidutinė stebėjimo trukmė 57,2 mėn.) – 28 proc. (RS 0,72; 95 proc. PI, 0,59–0,87).

Remiantis bendro išgyvenamumo duomenimis (antrinė vertinamoji baigtis), pirmos analizės metu nustatyta, jog mirties dėl bet kokios priežasties rizika buvo 46 proc. mažesnė (RS 0,54; 95 proc. PI, 0,30–0,96). Antros tarpinės analizės metu rizika buvo 48 proc. mažesnė (RS 0,52; 95 proc. PI 0,31–0,86), trečios – 38 proc. (RS 0,62, 95 proc. PI, 0,44–0,87; P = 0,005). Pareiškėjas nepateikė galutinių BI duomenų (trečia tarpinė analizė atlikta įvykus 141 mirtims, galutinė BI analizė bus atlikta įvykus 200 mirčių), tačiau remiantis trijų tarpinių analizių duomenimis, pembrolizumabas reikšmingai prailgina bendrą pacientų, kuriems atlikta nefrektomija su ar be metastazių rezekcija dėl ILK, išgyvenamumą, lyginant su placebo.

Apibendrinus pateikus palyginamojo pembrolizumabo ir placebo veiksmingumo duomenis, Taryba vertina, jog klinikiniam tyrimo KEYNOTE-564 buvo įrodytas adjuvantinio pembrolizumabo gydymo pranašumas išgyvenamumo be ligos progresavimo atžvilgiu lyginant su placebo. Bendro išgyvenamumo duomenys nors ir nebrandūs, tačiau trijų tarpinių analizių duomenimis – rodantys pembrolizumabo pranašumo tendenciją, kartu su išgyvenamumo be ligos progresavimo duomenimis, pagrindžia didesnę pembrolizumabo veiksmingumą, lyginant su įprastine klinicine praktika (placebu).

Remiantis bendrais ir inkstų vėžiui specifiniais gyvenimo kokybės klausimynais, sveikatos būklė vartojant pembrolizumabą lyginant su placebo vartojimu reikšmingai nesiskyrė, tačiau buvo stebima funkcijų bei simptomų blogėjimo tendencija vartojant pembrolizumabą. Nors didžiąjai daliai pacientų gyvenimo kokybė/funkcijos išliko stabilios, pacientų, patyrusių gyvenimo kokybės/funkcijų pagerėjimą dalis vartojant pembrolizumabą buvo mažesnė, nei patyrusių jų pablogėjimą. Apibendrinus, adjuvantinis pembrolizumabo vartojimas pacientams sergantiems ILK gali lemti gyvenimo kokybės blogėjimą, tačiau remiantis KEYNOTE-564 tyrimo rezultatais, blogėjimas neviršijo klausimynų minimalių kliniškai reikšmingų ribų.

Vartojant pembrolizumabą įvyko daugiau NR, daugiau pacientų nutraukė gydymą nei gydant placebo. Tyrimo ketvirtadaliui pacientų vartojusių pembrolizumabą diagnozuotas skydliaukės funkcijos sutrikimas. Tyrimo įvykę NR yra būdingi imunoterapijos vaistinių preparatų grupei, tyrimo neįvyko mirčių susijusių su tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimu, todėl NR išvystymo rizika yra priimtina.

Apibendrinant klinikinio veiksmingumo rezultatus, pacientams, sergantiems inkstų ląstelių karcinoma, kai yra padidėjusi ligos recidyvo rizika po atliktos nefrektomijos arba po nefrektomijos ir metastazių rezekcijos, pembrolizumabo skyrimas adjuvantiniam gydymui yra didesnis, lyginant su įprastine Lietuvos klinicine praktika (placebu).

### **3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS**

Vertinimui pateikta kaštų naudingumo analizė, kurioje nagrinėjamas pembrolizumabo (Keytruda) kaštų naudingumas. Analizuojami pacientai, sergantys inkstų ląstelių karcinoma, kai yra padidėjusi ligos recidyvo rizika po atliktos nefrektomijos arba po nefrektomijos ir metastazių rezekcijos, adjuvantiniam gydymui. Palyginamasis gydymas analizėje atitinka Lietuvos klinikinę praktiką – šiuo metu analizuojami pacientai papildomo gydymo negauna, o pacientams taikomas jų būsenos stebėjimas (placebo). Analizėje taikomas Markovo kohortos modeliavimo metodas su 1 savaitės ciklo trukme.

Analizė grindžiama tiesioginio palyginimo įrodymais iš KEYNOTE-564 klinikinio tyrimo. KEYNOTE-564 yra randomizuotas, kontroliuojamas, dvigubai aklas, dviejų rankų klinikinis tyrimas. Būklių perėjimo tikimybės analizėje gautos iš KEYNOTE-564 tyrimo, sisteminės literatūros apžvalgos, tinklinės metaanalizės bei tikro pasaulio duomenų.

Gyvenimo kokybės įverčių duomenys analizėje yra grindžiami KEYNOTE-464 bei KEYNOTE-426 tyrimais ir publikuota literatūra. Taikomas gyvenimo kokybės įverčių sumažėjimas dėl amžiaus.

Atsižvelgiant į tai jog analizė yra grįsta tiesioginio palyginimo įrodymais, o prielaidų alternatyvos nagrinėjamos jautrumo ir scenarijų analizėse, laikoma, jog gautas analizės rezultatas yra tinkamas interpretavimui bei sprendimo priėmimo pagrindimui.

Tarnyba pagrindinio atvejo analizėje, siekdama pateikti konservatyvų analizės rezultatą, netaiko RDI prielaidų.

Įvertinus analizės rezultatą, nustatyta, jog pembrolizumabas gali būti laikomas kaštams efektyviu gydymo pasirinkimu, net taikant mažiausią – 1BVP per capita referencinę kaštų naudingumo vertę.

<b>Kaštai</b>			
	<i>Pembrolizumabas</i>	<i>Stebėjimas</i>	<i>Skirtumas</i>
Adjuvantinio gydymo kaštai	*****	*****	*****
Sekančių eilių gydymo kaštai	*****	*****	*****
Nepageidaujamų reiškinių valdymo kaštai	*****	*****	*****
Ligos valdymo kaštai	*****	*****	*****
Terminaliniai kaštai	*****	*****	*****
Viso:	*****	*****	*****
<b>Papildomi gyvenimo metai (LY)</b>			
<i>Pembrolizumabas</i>	*****	Skirtumas: *****	
<i>Stebėjimas</i>	*****		
<b>Kokybiški gyvenimo metai (QALY)</b>			
<i>Pembrolizumabas</i>	*****	Skirtumas: *****	
<i>Stebėjimas</i>	*****		
<b>Rezultatai</b>			
	ICER už LY	***** eur/LY	
	ICER už QALY	***** eur/QALY	
	Referencinė kaštų naudingumo vertė	***** eur/QALY	

ICER – (angl. *incremental cost-effectiveness ratio*) inkrementinis kaštų naudingumo koeficientas; LY – (angl. *life years*) gyvenimo metai; QALY- (angl. *quality adjusted life years*) kokybiški gyvenimo metai.

#### 4. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Pacientų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.

Pacientų organizacijos pozicija nepateikta.

#### 5. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Gydytojų specialistų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.

Gydytojų specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

#### 6. IŠVADA

<b>Palyginamasis veiksmingumas</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> 29.1.1 yra didesnis, lyginant su įprasta klinikiška praktika  <input type="checkbox"/> 29.1.2 iš esmės nesiskiria, lyginant su įprasta klinikiška praktika	<input type="checkbox"/> 29.1.3 yra neįrodytas kaip didesnis ar iš esmės nesiskiriantis, lyginant su įprasta klinikiška praktika  <input type="checkbox"/> 29.1.4 yra mažesnis, lyginant su įprasta klinikiška praktika  <input type="checkbox"/> 29.1.5 pateikti duomenys apie palyginamąjį veiksmingumą yra netinkami vertinti
<b>Kaštų naudingumas</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> 29.2.1 atitinka referencinę naudingumo vertę  <input type="checkbox"/> 29.2.2 gydymo juo kaštai yra mažesni ar tokie patys esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, taikant arba netaikant PGS	<input type="checkbox"/> 29.2.3 neatitinka referencinės naudingumo vertės taikant arba netaikant PGS  <input type="checkbox"/> 29.2.4 gydymo juo kaštai yra didesni esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam veiksmingumui, taikant arba netaikant PGS  <input type="checkbox"/> 29.2.5 pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti

## 7. REKOMENDACIJA

Vadovaujantis Aprašo 30<sup>1</sup>.1. papunkčiu rekomenduojama kompensuoti vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją (arba jos dalį) su arba be skyrimo sąlygų, taikant PGS, kai vertinimo išvados atitinka Aprašo 29.1.1 ir 29.2.1 papunkčiuose numatytas sąlygas.

## 8. SIŪLOMOS KOMPENSUOTI TERAPINĖS INDIKACIJOS IR SKYRIMO SĄLYGOS

### Terapinės indikacijos

- Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.

Monoterapija KEYTRUDA skirta suaugusiųjų inkstų ląstelių karcinomos, kai yra padidėjusi ligos recidyvo rizika po atliktos nefrektomijos arba po nefrektomijos ir metastazių rezekcijos, adjuvantiniam gydymui.

### Skyrimo sąlygos

- Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos nepriimtinos.

Monoterapija pembrolizumabu skirta suaugusiųjų inkstų ląstelių karcinomos, kai yra padidėjusi ligos recidyvo rizika po atliktos nefrektomijos arba po nefrektomijos ir metastazių rezekcijos, adjuvantiniam gydymui. Gydymas tęsiamas iki nepriimtino toksinio poveikio atsiradimo, ligos progresavimo arba planuoto gydymo užbaigimo, bet ne ilgiau kaip 12 mėn.