

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 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui**

(Pembrolizumabas)

**Paraiškos numeris STV-203**

**1. BENDROJI DALIS**

<b>1.1</b>	<b>Pareiškėjas</b>	Merck Sharp & Dohme B.V., Nyderlandai
<b>1.2</b>	<b>Registracijos data (EVA)</b>	2015 m. liepos 17 d.
<b>1.3</b>	<b>Paraiškos tipas (pagal vaistinio preparato registracijos tipą, įtvirtintą Direktyvos 2001/83/EB straipsniuose)</b>	<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)
<b>1.4</b>	<b>Ar vaistinis preparatas įrašytas į Bendrijos retųjų vaistinių preparatų registrą?</b>	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne <a href="#">Click here to enter a date.</a>
<b>1.5</b>	<b>Pareiškėjo teikiama (-os) kompensuoti preparato indikacija (-os)</b>	KEYTRUDA derinant su chemoterapija, kurios sudėtyje yra platinos vaistinių preparatų, ir skiriant neoadjuvantiniam gydymui, o vėliau tęsiant kaip monoterapiją adjuvantiniam gydymui, skirtas rezekuotinam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui

	<b>Kodas pagal TLK-10 AM</b>	sergančių suaugusiųjų, kuriems yra didelė vėžio recidyvo rizika, gydymui. C34
<b>1.6</b>	<b>Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos</b>	Neteikiamos
<b>1.7</b>	<b>STV paraiškos pobūdis</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Pilna paraiška <input type="checkbox"/> Supaprastinta paraiška
<b>1.8</b>	<b>Klinikinių tyrimų tipas</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Tiesioginis palyginimas <input type="checkbox"/> Netiesioginis palyginimas
<b>1.9</b>	<b>Ekonominės analizės rūšis</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Kaštų naudingumo analizė <input type="checkbox"/> Kaštų mažinimo analizė <input type="checkbox"/> Kita: _____

**1.8 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 type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne 2025 m. vasario 5 d.	Pembrolizumabas rekomenduojamas adjuvantiniam NSLPV gydymui derinyje su platinos pagrindo chemoterapija, suaugusiems pacientams, jeigu kompanija jį tiekia pagal komercinį susitarimą.	
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i> )	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date. Paraiška priimta: 2024 m. spalio 2 d.	Vertinimas atliekamas	

Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i> )	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.	Atlikta greitoji peržiūra, laukiama pilnos paraiškos.
---	--	---

## 2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Plaučių vėžys yra dažniausiai nustatomas piktybinis navikas pasaulyje, nusinešantis daugiausiai gyvybių, lyginant su kitomis onkologinėmis ligomis. Lietuvoje plaučių vėžys taip pat yra viena iš dažniausių onkologinių ligų, lemianti didžiausią mirštamumą. Remiantis Higienos instituto, Lietuvos vėžio registro duomenimis, kasmet stebima didėjanti sergamumo plaučių vėžiu tendencija Lietuvoje. Priklausomai nuo navikinių ląstelių morfologinės sandaros ir biologinių savybių, plaučių vėžys skirstomas į smulkialąstelinį ir nesmulkialąstelinį, NSLPV (pastarasis sudaro maždaug 80-85 proc. visų atvejų).

Pirmieji plaučių vėžio simptomai yra nespecifiniai. Dauguma plaučių vėžio simptomų išryškėja ligai pasiekus vėlyvas stadijas, todėl dažnai diagnozuojama vėlyvose stadijose. NSLPV gydymas priklauso nuo ligos išplitimo ir ligos stadijos. Daliai pacientų, sergančių išplitusia ar metastazavusia liga, taikomas spindulinis gydymas arba chemoterapija. Pacientams, kuriems navikas gali būti gydomas chirurgiškai, atliekant rezekciją, prieš šį gydymą gali būti taikomas papildomas gydymas neoadjuvantine chemoterapija. Chemoterapija gali būti tęsiama ir po chirurginio gydymo.

SAM įsakyme Nr. V-127 aprašytas gydymas taikant adjuvantinę chemoterapiją, bei gydant lokaliai išplitusį ar metastazavusį NSLPV: cisplatinos ir gemcitabino derinys rekomenduojamas gydant lokaliai išplitusį ar metastazavusį NSLPV, o NSLPV, tačiau ne tokio tipo, kuriame vyrauja plokščiosios ląstelės, rekomenduojamas cisplatinos ir pemetreksedo derinys. Prašomai kompensuoti indikacijai detalesnių gydymo rekomendacijų ir neoadjuvantinės chemoterapijos aprašo nėra.

Palyginamieji vaistiniai preparatai cisplatinos ir pemetreksedo derinys bei cisplatinos ir gemcitabino derinys laikomi atitinkantys Paraiškos įrašyti vaistinių preparatų į kompensavimo sąrašus rengimo taisyklių patvirtintų Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. V-159 „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ 116–119 punktus.

### Tiesioginis palyginimas

Pembrolizumabo palyginamasis veiksmingumas vertinamas remiantis paraiškoje pateikto daugiacentrio, dvigubai koduoto, placebo kontroliuoto, atsitiktinių imčių KEYNOTE-671 klinikinio tyrimo metu. KEYNOTE-671 tai III fazės klinikinis tyrimas, kuriame pembrolizumabo veiksmingumas derinyje su chemoterapija, kurios sudėtyje buvo platinos vaistinių preparatų, skiriant neoadjuvantiniam gydymui, o vėliau tęsiant kaip monoterapiją adjuvantiniam gydymui, buvo palygintas su gydymu cisplatina ir/arba pemetreksedu arba gemcitabinu, gydant suaugusius pacientus, sergančius rezekuotinu II, IIIA ir IIIB (T3-4N2) stadijos nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu.

KEYNOTE-671 (NCT03425643) tyrimo populiacija- 797 suaugę pacientai, sergantys anksčiau negydytu ir rezektabiliu NSLPV, kurių vėžio recidyvo rizika buvo didelė (II, IIIA arba IIIB [N2] stadijų vėžys pagal Amerikos jungtinio vėžio komiteto (angl. *American Joint Committee on Cancer*,

AJCC) 8-ojo leidimo klasifikaciją), nepriklausomai nuo PD-1/PD-L1 (programuojamojo ląstelių žūties baltymo 1 / žūties ligando 1) raiškos, ECOG atitinka 0-1.

Tyrimo pacientų populiacija atitinka egzistuojančią Lietuvos pacientų populiaciją, kuriai gydymas gali būti skiriamas pagal numatomas pembrolizumabo skyrimo indikacijas ir siūlomas skyrimo sąlygas.

Iš anksto numatytos 4 tarpinės analizės (angl. *interim analysis*) ir 1 galutinė analizė. IA1 suplanuota atlikti, kai bus užfiksuoti 326 IBĮ įvykiai (sudarantys apie 78 proc. tikslinių IBĮ įvykių) ir praėję 5 mėnesiai nuo paskutinio paciento atsitiktinio paskirstymo, IA1 metu atlikta mPR, pCR analizė ir tarpinė BI ir IBĮ analizės. Šio tyrimo BI rezultatai buvo statistiškai reikšmingi galutinės analizės metu. Atlikus galutinę analizę, pateikti atnaujinti duomenys. Galutinėje analizėje duomenų brandumas 90 proc., BI duomenys laikomi subrendusiais.

Pirminė vertinamoji baigtis, išgyvenamumas be įvykių (IBĮ) – reiškiniai apibrėžiami kaip ligos progresavimas, patvirtintas radiologiškai pagal RECIST 1.1; lokalus ligos progresavimas; negalėjimas rezekuoti naviko; lokalus arba tolimas recidyvas; mirtis dėl bet kokios priežasties. Atlikus iš anksto numatytą tarpinę duomenų analizę (kai pacientų būklės stebėjimo trukmės mediana buvo 21,4 mėnesio [svyravimo ribos: 0,4-50,6 mėnesio]) nustatyta, kad pacientams, kurie atsitiktine tvarka buvo įtraukti į pembrolizumabo derinio su chemoterapija, kurios sudėtyje buvo platinos vaistinių preparatų, vartojusiųjų grupę, vėliau jiems tęsiant pembrolizumabo monoterapiją, lyginant su tais pacientais, kurie atsitiktine tvarka buvo įtraukti į placebo derinio su chemoterapija, kurios sudėtyje buvo platinos vaistinių preparatų, vartojusiųjų grupę, vėliau jiems tęsiant tik placebo skyrimą, vidutinis IBĮ buvo 47,2 mėnesio (95 proc. PI) pembrolizumabo grupėje ir 18,3 mėnesio (14,8–22,1) placebo grupėje (RS 0,59 [95 proc. PI 0,48–0,72]). Pembrolizumabo grupėje reiškinii rizika 41 proc. mažesnė nei placebo grupėje. IBĮ buvo geresnis pembrolizumabo grupėje lyginant su placebo grupe iš anksto numatytuose pogrupiuose. Didžiausi skirtumai, rodantys pembrolizumabo naudą, pastebėti šiuose pogrupiuose: jaunesni nei 65 metų amžiaus pacientai (RS = 0,51; PI 0,39–0,67), moterys (RS = 0,52; PI 0,36–0,75), nerūkantys pacientai (RS = 0,53; PI 0,36–0,77), PD-L1 TPS  $\geq$ 50 proc. (RS = 0,48; PI 0,33–0,71), bei EGFR mutacijos neturintys pacientai (RS = 0,55; PI 0,38–0,81).

Antrinės vertinamosios baigtys, visiško patologinio atsako, vPA, dažnis (dalyvių dalis, kurių rezekuoto plaučių mėginio ir limfmazgių hematoksilinu ir eozinu dažytuose histologiniuose preparatuose po neoadjuvantinio gydymo nėra liekamojo invazinio vėžio) ir reikšmingo patologijos atsako, rPA, dažnis (dalyvių, kurių išpjautame pirminiame navike ir visuose išpjautuose limfmazgiuose yra  $\leq$  10 proc. gyvybingų naviko ląstelių, dalis). Atlikus iš anksto numatytą duomenų analizę, buvo nustatytas statistiškai reikšmingas rPA dažnio pagerėjimas: pembrolizumabą vartojusiųjų grupėje rPA dažnis buvo 30,2 proc. (95 proc. PI: 25,7- 35,0 proc.), placebo grupėje – 11,0 proc. (95 proc. PI: 8,1-14,5 proc.), o skirtumas tarp gydymo grupių buvo 19,2 proc. Nustatytas ir statistiškai reikšmingas vPA dažnio pagerėjimas: pembrolizumabą vartojusiųjų grupėje vPA dažnis buvo 18,1 proc. (95 proc. PI: 14,5-22,3 proc.), placebo grupėje – 4,0 proc. (95 proc. PI: 2,3-6,4 proc.), o skirtumas tarp gydymo grupių buvo 14,2 proc.

Taip pat buvo vertinamos pacientų praneštos baigtys, gydymas pembrolizumabu, lyginant su placebo, neparodė statistiškai reikšmingai blogesnių ar geresnių gyvenimo kokybės, skausmo ar nuovargio rodiklių.

Vertinant nepageidaujamus reiškinius, gydymas pembrolizumabu, lyginant su placebo + Gem/Cis, neparodė statistiškai reikšmingai blogesnių ar geresnių gyvenimo kokybės, skausmo ar nuovargio

rodiklių, vertinant pacientų praneštas baigtis. NP atitiko PCS saugumo duomenis, KEYNOTE-671 esant registraciniam tyrimui.

Apibendrinant, detalus klinikinis vertinimas, parodė, kad pembrolizumabas, derinyje su chemoterapija, kurios sudėtyje buvo platinos vaistinių preparatų, skiriant neoadjuvantiniam gydymui, o vėliau tęsiant kaip monoterapiją adjuvantiniam gydymui, lyginant su gydymu chemoterapija, gydant suaugusius pacientus, sergančius rezekuotinu II, IIIA ir IIIB (T3-4N2) stadijos nesmulkiąsteliniu plaučių vėžiu, pasižymėjo kliniškai geresniais rezultatais. BI buvo vidutiniškai 4,2 mėnesio ilgesnis pembrolizumabo grupėje (PI medianos intervalas 1,1-7,3), palyginus su placebo grupe, šis skirtumas laikomas statistiškai ir kliniškai reikšmingu. Mirties rizika, taikant gydymą pembrolizumabu yra mažesnė 28 proc., lyginant su gydymu placebo. Bendroje populiacijoje gydymas pembrolizumabu pagerino pacientų išgyvenamumą be reiškinų, vidutinis išgyvenamumas be reiškinų buvo 47,2 mėnesio (95 proc. PI) pembrolizumabo grupėje ir 18,3 mėnesio (14,8–22,1) placebo grupėje (RS 0,59 [95 proc. PI 0,48–0,72]), pembrolizumabo grupėje reiškinų (ligos progresavimo, atkryčio, mirties) rizika 41 proc. mažesnė nei placebo grupėje, lyginant su gydymu placebo.

Remiantis šiais duomenimis, pembrolizumabo palyginamasis veiksmingumas yra įvertintas kaip didesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika.

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

Vertinimui pateikta kaštų naudingumo analizė, kurioje nagrinėjamas pembrolizumabo (Keytruda) derinyje su chemoterapija, kurios sudėtyje yra platinos, skiriant neoadjuvantiniam gydymui prieš operaciją, o vėliau tęsiant kaip monoterapiją adjuvantiniam gydymui, kaštų naudingumas. Analizuojami pacientai, sergantys rezekuotinu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kuriems gresia didelė vėžio recidyvo rizika. Palyginamasis gydymas analizėje atitinka Lietuvos klinikinę praktiką – šiuo metu analizuojami pacientai yra gydomi cisplatina ir/arba pemetreksedu arba gemcitabinu. Analizėje taikomas Markovo kohortos modeliavimo metodas su 1 savaitės ciklo trukme.

Analizė grindžiama tiesioginio palyginimo įrodymais iš KEYNOTE-671 klinikinio tyrimo. KEYNOTE-671 yra randomizuotas, kontroliuojamas, dvigubai aklas, dviejų rankų klinikinis tyrimas. KEYNOTE-671 tai III fazės klinikinis tyrimas, kuriame pembrolizumabo veiksmingumas derinyje su chemoterapija, kurios sudėtyje buvo platinos vaistinių preparatų, skiriant neoadjuvantiniam gydymui, o vėliau tęsiant kaip monoterapiją adjuvantiniam gydymui. Būklių perėjimo tikimybės analizėje gautos iš KEYNOTE-671 tyrimo, sisteminės literatūros apžvalgos, bei tikro pasaulio duomenų.

Gyvenimo kokybės įverčių duomenys analizėje yra grindžiami EQ-5D-5L duomenimis, surinktais KEYNOTE-671 tyrimo metu, EQ-5D-3L duomenimis, surinktais iš KEYNOTE-7, taip pat papildomais įrodymais, surinktais iš KEYNOTE-189/407 tyrimų, bei papildomos literatūros. 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 rezultata, netaiko RDI prielaidų, bei naudoja 100% RDI.

Įvertinus analizės rezultata, nustatyta, jog pembrolizumabas gali būti laikomas kaštams efektyviu gydymo pasirinkimu.

## Ekonominės analizės rezultatas

<b>Kaštai</b>			
	<i>Neoadjuvantinis/adjuvantinis pembrolizumabas</i>	Neoadjuvantinė chemoterapija	<i>Skirtumas</i>
Gydymo kaštai	****	****	****
Vaistinių preparatų įsigijimo kaštai	****	****	****
Pirminės operacijos bei radioterapijos kaštai	****	****	****
Nepageidajamų reiškinių valdymo kaštai	****	****	****
Vaistų administravimo ir stebėsenos kaštai	****	****	****
Antrinės terapijos gydymo kaštai vietinių metastazių sveikatos būklėje	****	****	****
Antrinės terapijos gydymo kaštai tolimųjų metastazių sveikatos būklėje	****	****	****
Gyvenimo pabaigos kaštai	****	****	****
<b>Papildomi gyvenimo metai (LY)</b>			
Adjuvantinis/neadjuvantinis pembrolizumabas	****		****
Neoadjuvantinė chemoterapija	****		
<b>Kokybiški gyvenimo metai (QALY)</b>			
Adjuvantinis/neadjuvantinis pembrolizumabas	****		****
Neoadjuvantinė chemoterapija	****		****
<b>Rezultatai</b>			
ICER už LY			****
ICER už QALY			****
Referencinė kaštų naudingumo vertė			****

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"/> 29.1.3 yra neįrodytas kaip didesnis ar iš esmės nesiskiriantis, lyginant su įprasta klinikiška praktika
<input type="checkbox"/> 29.1.2 iš esmės nesiskiria, 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"/> 29.2.3 neatitinka referencinės naudingumo vertės taikant arba netaikant PGS
<input type="checkbox"/> 29.2.2 gydymo juo kaštai yra mažesni ar tokie patys esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam veiksmingumui, 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 Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo, patvirtinto Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. V-159 „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ (toliau -Aprašas) 30<sup>1</sup>.5. punktu, kai vertinimo išvados atitinka Aprašo 29.1.2 ir 29.2.1 papunkčiuose numatytas sąlygas, siūloma kompensuoti vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją su skyrimo sąlygomis.

## 8. SIŪLOMOS KOMPENSUOTI TERAPINĖS INDIKACIJOS IR SKYRIMO SĄLYGOS

### Terapinės indikacijos

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.

KEYTRUDA derinant su chemoterapija, kurios sudėtyje yra platinos vaistinių preparatų, ir skiriant neoadjuvantiniam gydymui, o vėliau tęsiant kaip monoterapiją adjuvantiniam gydymui, skirtas rezekuotinam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių suaugusiųjų, kuriems yra didelė vėžio recidyvo rizika, gydymui.

### **Skyrimo sąlygos**

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos priimtinos.

Rezekuotinam NSLPV, kai yra didelė vėžio recidyvo rizika, neoadjuvantiniam gydymui derinyje su platinos pagrindo chemoterapija ne daugiau kaip 4 gydymo ciklams; vėliau adjuvantiniam gydymui kaip monoterapiją ne daugiau kaip iki 13 gydymo ciklų.