

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 2025 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**

**STV-229**

**I. BENDROJI DALIS**

<b>1.1</b>	<b>Pareiškėjas/ pareiškėjo atstovas</b>	UAB “Merck Sharp & Dohme“
<b>1.2</b>	<b>Vaistinio preparato registracijos data</b>	2015 m. liepos 17 d.
<b>1.3</b>	<b>Vaistinio preparato registracijos teisinis pagrindas (Direktyvos 2001/83/EB str.)</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) <input type="checkbox"/> 10.4 str. (panašus biologinis)
<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
<b>1.5</b>	<b>Ar atliktas bendras klinikinis vertinimas (Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (ES) 2021/2282)</b>	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne



Platinos pagrindo chemoterapija atitinka vaistinio preparato įrašymo 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

Klinikinis pembrolizumabo efektyvumas vertinamas remiantis paraiškoje pateikto daugiacentrio, atviro, atsitiktinių imčių KEYNOTE-A18 klinikinio tyrimo metu. KEYNOTE-A18 tai atsitiktinių imčių III fazės, placebo kontroliuojamas, daugiacentris, dvigubai koduotas klinikinis tyrimas, kuriame lokaliai išplitusio gimdos kaklelio vėžio pirmos eilės gydymas chemoradioterapija buvo palygintas su gydymu chemoradioterapijos ir pembrolizumabo deriniu. Chemoradioterapijos derinio su pembrolizumabu klinikinis veiksmingumas ir saugumas buvo palygintas su gydymu kontrolinėje grupėje chemoradioterapija ir placebo (naudojant platinos pagrindo chemoterapiją) gydant suaugusias pacientes, sergančias vietiškai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu.

KEYNOTE-A18 (3475-A18) tyrimo populiacija – 1060 suaugusių pacienčių, sergančių lokaliai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu (IIA-IIB ir III-IVA st. pagal FIGO 2014 klasifikaciją), kurioms anksčiau netaikytas kitas medikamentinis, spindulinis ar operacinis gydymas dėl šios ligos.

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

Tyrimo iš anksto numatytos dvi tarpinės analizės ir viena galutinė analizė. Buvo taikyta iš anksto nustatyta hierarchinė analizė, griežtai kontroliuojant I tipo klaidų lygį (vienpusis alfa = 0,025). Siekiant užtikrinti rezultatų patikimumą ir nuoseklumą, atlikta jautrumo ir pogrupių analizė. Suplanuotos pirmosios tarpinės analizės (angl. *interim analysis*, IA) metu, pirminės vertinamosios baigties, IBLP duomenys buvo brandūs ir statistiškai reikšmingi, todėl buvo atliktas kitos pirminės vertinamosios baigties, BI vertinimas, tačiau IA1 metu BI duomenys nebuvo statistiškai reikšmingi. IA2 metu, nors BI duomenys nebuvo brandūs, jų rezultatai buvo statistiškai reikšmingi, atlikta kitų antrinių vertinamųjų baigčių ir saugumo analizė. Paraiškos vertinimo metu tyrimas yra tebevykdomas, galutinės analizės duomenys dar nepateikti, nepasiekus BI duomenų brandumo. Klinikinio veiksmingumo ir saugumo vertinimas buvo pagrįstas galutine analize ITT populiacijoje.

Pirmoji pirminė vertinamoji baigtis, išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP arba PFS, angl. progression free survival), apibrėžiamas kaip laikas nuo atsitiktinių imčių sudarymo datos iki pirmojo radiologiniu tyrimu patvirtinto ligos progresavimo ar mirties dėl bet kokios priežasties, atsižvelgiant į tai, kas įvyksta anksčiau.

Galutinė IBLP analizė atlikta IA1 metu- pembrolizumabas derinyje su standartine chemoradioterapija reikšmingai prailgina išgyvenamumą be ligos progresavimo, ypač III–IVA stadijos gimdos kaklelio vėžio pacientams. Nors medianinė IBLP dar nebuvo pasiekta, pirminės tarpinės analizės metu 24 mėn. IBLP skirtumas siekė 10,5 proc. (67,8 proc. vs 57,3 proc.), rizikos santykis 0,70 patvirtina tiek statistiškai, tiek kliniškai reikšmingą naudą- 30 proc. mažesnę IBPL įvykių riziką (t.y. ligos progresavimo ar mirties). Didžiausias IBLP pailgėjimas buvo nustatytas III–IVA FIGO 2014 stadijos pacienčių pogrupyje, kuris sudarė didžiąją dalį tyrimo populiacijos. Šiame pogrupyje RS buvo 0,58 (95 proc. PI 0,42–0,80), rodo 42 proc. mažesnę ligos progresavimo ar mirties riziką pembrolizumabo grupėje, palyginti su placebo, IA1 metu. Tai rodo, kad didžiausią klinikinę naudą iš kombinuotojo gydymo gauna pacientai, sergantys lokaliai išplitusiu (III–IVA stadijos) gimdos kaklelio vėžiu. Suplanuotos pirmosios tarpinės analizės (angl. *interim analysis*, IA) metu, pirminės vertinamosios baigties, IBLP duomenys buvo brandūs ir statistiškai reikšmingi, todėl buvo

atliktas kitos pirminės vertinamosios baigties, BI vertinimas, tačiau IA1 metu BI duomenys nebuvo statistiškai reikšmingi. Pažymėtina, kad reikšmingi rezultatai gauti pacienčių, kuriems nustatyta PD-L1 teigiama (CPS  $\geq 1$ ) naviko raiška, pogrupyje, RS siekė 0,66 (95 proc. PI 0,49–0,89).

Antroji pirminė vertinamoji baigtis, bendras išgyvenamumas (BI) – laikas nuo atsitiktinės atrankos iki mirties nuo bet kokios priežasties datos. Statistiškai reikšmingas BI pagerėjimas buvo nustatytas antrosios iš anksto nustatytos tarpinės duomenų analizės (IA2) atlikimo metu, stebėjimo mediana 26,6 mėn. Nustatytas RS ITT populiacijoje buvo 0,67 (95 proc. PI 0,50; 0,90,  $p = 0,0040$ ), kad gydymas pembrolizumabu, kombinacijoje su chemoradioterapija, statistiškai reikšmingai, 33 proc. sumažino mirties riziką, lyginant su gydymu placebo ir chemoradioterapija. Nors BI pasiekė statistinį reikšmingumą, duomenys dar nebuvo pakankamai brandūs, tačiau patvirtino teigiama ilgesnio išgyvenamumo tendencija pembrolizumabo ir CCRT derinio naudai.

Analizuojant pacienčių pogrūpius, didžiausia gydymo pembrolizumabu nauda stebėta III–IVA GKV st. pagal FIGO 2014 pacientėms – būtent šiai populiacijai pembrolizumabo derinys su standartine chemospinduline terapija suteikia reikšmingą išgyvenamumo pranašumą, RS 0,57, t.y. 43 proc. mažesnė BI įvykių rizika. BI veiksmingumas, nustatytas IA2 metu, esant sąlyginai mažam brandumo procentui III–IVA stadijų pogrūpyje (116 įvykių iš 601, apie 19,3 proc.). Dėl IBLP ir BI rezultatų III–IVA GKV st. pagal FIGO 2014 pacienčių pogrūpyje centrinės registracijos metu pembrolizumabui derinyje su CCRT buvo suteikta terapinė indikacija.

Antrinės vertinamosios baigtys, objektyvaus atsako dažnis, visiškas ir dalinis atsakas; atsako trukmė; ligos valdymo dažnis; pacientų praneštos baigtys (vertinami naudojant EORTC QLQ-C30 klausimyną).

Vertinant OAD, objektyvų atsaką į gydymą pasiekė 87 proc. pacientų pembrolizumabo ir chemoradioterapijos grupėje ir 84 proc. pacientų placebo ir chemoradioterapijos grupėje, t.y. atsaką į gydymą pasiekė 3 proc. daugiau pacienčių tiriamojoje grupėje. Pembrolizumabo ir chemoradioterapijos grupėje taip pat buvo mažiau pacientų, kuriems liga progresavo, 38 proc., palyginti su 52 proc. atitinkamai.

Vertinant nepageidaujamus reiškinius, gydymas pembrolizumabu derinyje su chemoradioterapija, lyginant kontroline grupe, neparodė statistiškai reikšmingai blogesnių ar geresnių gyvenimo kokybės, skausmo ar nuovargio rodiklių, vertinant pacientų praneštas baigtis. NP atitiko PCS saugumo duomenis, KEYNOTE-A18 esant registraciniam tyrimui. Remiantis tarpiniais saugumo vertinimo duomenimis, gydymas pembrolizumabu derinyje su chemoradioterapija, siejamas su didesniu nepageidaujamų reiškinių dažniu, lyginant su gydymu chemoradioterapija ir placebo.

Nepageidaujami gydymo reiškiniai pasireiškė 525 (99 proc.) iš 528 dalyvių pembrolizumabo–chemospindulinės terapijos grupėje, iš kurių 394 (75 proc.) patyrė 3 laipsnio ar sunkesnius reiškinius, bei 526 (99 proc.) iš 530 pacienčių placebo grupėje, iš kurių 364 (69 proc.) patyrė 3 laipsnio ar sunkesnius reiškinius.

Klininiai duomenys parodė, kad bendroje populiacijoje gydymas pembrolizumabu derinyje su chemoradioterapija 30 proc. sumažino ligos progresijos ir mirties dėl bet kokios priežasties tikimybę, lyginant su gydymu chemoradioterapija ir placebo. Didžiausias IBLP pailgėjimas buvo nustatytas III–IVA FIGO 2014 stadijos pacienčių pogrūpyje (*pogrūpis atitinkantis Paraiškoje vertinamą terapinę indikaciją*).

Apibendrinant, pembrolizumabo ir chemoradioterapijos derinio klininis veiksmingumas įvertintas kaip pagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su gydymu platinos pagrindo chemoterapija ir radioterapija, kai skiriamas pacientėms, sergančioms III–IVA stadijos gimdos kaklelio vėžiu, pagal FIGO 2014, kurioms anksčiau netaikytas sisteminis gydymas, lyginant su gydymu chemoradioterapija,

## 2. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Pareiškėjo vertinimui teikiamos indikacijos (derinant su chemoradioterapija (išorine spinduline radioterapija, vėliau skiriant brachiterapiją) skirtas suaugusiųjų III-IVA stadijų pagal FIGO 2014 klasifikaciją vietiškai išplitusio gimdos kaklelio vėžio gydymui, kai pacientėms anksčiau nebuvo skirtas priešvėžinis gydymas) KNA populiacijos charakteristikos pagrįstos KEYNOTE-A18 klinikiniu tyrimu.

Ekonominėje analizėje pateiktas palyginamasis gydymas (chemospindulių terapija (CRT)) atitinka klinikinio paraiškos vertinimo dalyje pateiktą palyginamąjį gydymą ir atitinka įprastą Lietuvos Respublikos klinikinę praktiką.

Klinikinio vertinimo metu nustatytas *didesnį* palyginamąjį veiksmingumą lyginant su įprasta klinicine praktika, atliekamas kaštų *naudingumo* analizės vertinimas. Pareiškėjas KNA taiko De novo 4 sveikatos būklių kaštų efektyvumo modelį, kuriame perėjimo tarp būklių tikimybės apskaičiuojamos priklausomai nuo laiko. Tarnyba sutinka, kad šio tipo modelis yra tinkamesnis nei padalintos kohortos išgyvenamumo (angl. Partitioned Survival Models, PSM) kadangi pagrindiniame klinikiniame tyrime KEYNOTE-A18 BI veiksmingumas, nustatytas IA2 metu, esant sąlyginai mažam brandumo procentui III–IVA stadijų pogrupyje (116 įvykių iš 601, apie 19,3 proc., medianinis brandumas nepasiektas), dėl ko KNA BI tiesiogiai nėra modeliuojamas. Analizėje duomenys ekstrapoliuojami po klinikinio tyrimo pabaigos (taikoma viso gyvenimo laiko perspektyva). Taikoma 50 m. laiko perspektyva ir laikoma, kad laikotarpis yra pakankamas sveikatai sukuriama naudai ir patiriamiesiems kaštams užfiksuoti (vid. pacienčių amžius 49,8 m.).

Vertinant efektyvumo skirtumus tarp siūlomo ir palyginamojo gydymo, ekonominėje analizėje taikomos ilgalaikio efektyvumo prielaidos dėl mažos duomenų brandos yra laikomos labai neapibrėžtos ir šis neapibrėžtumas daro didelę įtaką analizės rezultatui, pvz.:

- Apskaičiuojant sveikatai sukuriama naudą modelyje nėra tiesiogiai naudojami klinikinio tyrimo KEYNOTE-A18 bendrojo išgyvenamumo kaip pagrindinės vertinamosios baigties duomenys, o sukuriama naudos apskaičiavimas remiasi išvestiniais parametrais: išgyvenamumo iki ir po ligos progresavimo suma (kur TTP2, PPS ir PPS2 duomenys pagrįsti KN-826 klinikiniu tyrimu).

- Laikotarpiu, kuris modelyje apima KEYNOTE-A18 klinikinio tyrimo duomenis (2.2 m.) susidaro mažiau nei 25 proc. viso taikomo laiko perspektyvoje susidarantių QALY skirtumo (\*\*\*) vs (\*\*\*) QALYS); paminėtina, kad duomenys ekstrapoliuojami 50 m. laikotarpiu (viso gyvenimo laiko perspektyva), iš kurių pagrįsti klinikiniai duomenys (pagal klinikinio tyrimo trukmę – 2.2. (daugiausiai iki 5 m.).

- Nors parametrinių skirstinių tinkamumas, remiantis statistiniais kriterijais (AIC/BIC informaciniais kriterijais) vertinant trumpuoju laikotarpiu yra labai panašus, vertinant ilguoju laikotarpiu, išgyvenamumo kreivių padėtis ir dinamika ypač priklauso nuo pasirinkto parametrinio skirstinio (pvz.: IBLP 20 m. varijuoja nuo 4 iki 49 proc., kas turi itin didelę įtaką galutiniam ekonominės analizės rezultatui (ICER)). Pažymėtina, kad parametrinių skirstinių tinkamumo vertinimas pagal AIC ir BIC statistinius kriterijus arba vizualiai rodo tik gautos išgyvenamumo kreivės panašumą su Kaplan–Meier kreive ir nenurodo tolimesnės bendrojo išgyvenamumo ar išgyvenamumo be ligos progresavimo dinamikos. Be to parametrinių skirstinių AIC ir BIC kriterijais vertinimo rezultatai yra panašūs, t. y. apskaičiuotos AIC ir BIC vertės dauguma atvejų reikšmingai nesiskiria tarp lyginamų parametrinių skirstinių. Tai rodo, kad visos išgyvenamumo kreivės, gautos naudojant skirtingus parametrinius skirstinius, gana gerai atitinka Kaplan–Meier duomenis, tačiau tai

nesprendžia pagrindinės neapibręžtumo problemos – nėra aiški tikėtina išgyvenamumo kreivių dinamika pasibaigus klinikinio tyrimo stebėjimo laikotarpiui.

Tarnyba atkreipia dėmesį, kad Pareiškėjas KNA įtraukia papildomą rizikos santykio taikymą sekančių eilių gydyme pagal KN-826 duomenis, kuris pagal JA rezultatus turi didžiausią įtaką galutiniam ekonominės analizės rezultatui (ICER, taikant papildomą RS pembrolizumabas+chemoterapija vs chemoterapija PPS būklei iš KN-826 siekia iki \*\*\*\*\* Eur. ir viršija vidutinei ligos naštai taikomą referencinę kaštų naudingumo vertę (77092.8 Eur./QALY).

Tarnyba įprastinėje atvejo analizėje sutinka su Pareiškėjo taikomu modeliavimu įtraukiant papildomą šaltinį (KN-826 klinikinio tyrimo) bei duomenų ekstrapoliacijai taikomais parametriniais skirstiniais, tačiau laikoma, kad ilguoju laikotarpiu duomenų ekstrapoliavimas yra nepagrįstas dėl aukščiau minėtų priežasčių, be to, duomenys nėra validuojami tikėtiniais ilgalaikiais klinikiniais duomenimis arba išoriniais literatūros šaltiniais. Atsižvelgiant, kad galimai pembrolizumabo sveikatai sukuriama nauda yra pervertinama, Tarnyba atitinkamai įprastinėje atvejo analizėje taiko gydymo efekto nutraukimo prielaidą, jog trečiaisiais metais (po klinikinio tyrimo pabaigos) pembrolizumabo + CRT gydymo efektas pradeda mažėti ir susilygina su palyginamuoju CRT penktaisiais metais (RS=1).

Tarnyba atsižvelgiant į ankstesnių (pembrolizumabo) paraiškų vertinimą, VLK prielaidas bei pembrolizumabo vaistinių preparatų charakteristikas KNA pembrolizumabui taiko 2 metų stabdymo taisyklę. Modeliuojant gydymo trukmę, Tarnyba atkreipia dėmesį, kad TTD gali būti modeliuojamas naudojant stebėtus Kaplan-Meier duomenis tiesiogiai iš KEYNOTE-A18 ir šis metodas naudoja empirinius tyrimo duomenis tiesiogiai. Laikoma pagrįsta, nes KM kreivės visiems gydymams yra išsamios (baigiasi 0% likusių gydyme), todėl ekstrapoliacija ilgesniam laiko horizontui nereikalinga. Be to, kadangi nėra viena parametrinė kreivė pembrolizumabo TTD nepateikia gero vizualaus atitikimo duomenims, tiesioginių empirinių KM duomenų naudojimas leidžia modeliui tiksliau užfiksuoti gydymo išlaidas, susijusias su pembrolizumabu.

Atkreiptinas dėmesys, kad itin didelę įtaką ekonominėje analizėje turi sekančių eilių gydymo įtraukimas KNA. Pareiškėjas taiko prielaidą, kad tik CRT grupėje ligai progresavus bus skiriamas pembrolizumabas (100 proc.). Svarbu paminėti, kad pagrindiniame klinikiniame tyrime KEYNOTE-A18 ligai progresavus CRT grupėje imunoterapiją gavo 12% pacientų pembrolizumabas + CRT grupėje ir 22% placebo + CRT, kai kaštų analizėje taikomos prielaidos, kad 0% gauna pembrolizumabas + CRT ir 100% CRT grupėje, kas galimai lemia nepakankamą gydymo naudos gavimą CRT grupėje lyginant su realia klinicine praktika (prielaida, kad skiriama visiems). Tarnyba, atsižvelgiant jog Lietuvos klinikinėje praktikoje pembrolizumabas yra kompensuojamas sekančių eilių gydymui (KEYTRUDA derinant su chemoterapija ir bevacizumabu arba be jo skirtas suaugusiųjų persistuojančio, recidyvavusio ar metastazavusio gimdos kaklelio vėžio gydymui, kai navikai ekspresuoja PD-L1 ir CPS rodmuo yra  $\geq 1$ ) sutinka su taikoma prielaida, tačiau manoma, kad realioje klinikinėje praktikoje CRT grupėje ligai progresavus pembrolizumabas bus skiriamas ne visoms pacientėms (100 proc.): ne visos pacientės gaus pembrolizumabą, atsižvelgiant į atitikties CPS rodmeniui reikalavimą (CPS rodmuo yra  $\geq 1$ ) ir tai, kad nuo 11.14 II eilės gimdos kaklelio vėžio gydymui Lietuvoje yra kompensuojamas cemiplimabas ir bus skiriamas daliai pacienčių.

Kaštų naudingumo analizėje sveikatai sukuriama nauda buvo vertinama pagal su sveikata susijusią gyvenimo kokybę (angl. Health related quality of life, HRQoL). Sveikatos būklių gyvenimo kokybės įverčiai buvo apskaičiuoti remiantis KEYNOTE-A18 klinikinio tyrimo duomenimis. Pareiškėjas pateikia du gyvenimo kokybės įverčių nustatymo būdus: 1) pagal progresavimo būklę 2) pagal laiką iki mirties.

Tarnyba laiko, kad atsižvelgiant, kad vertinamas gimdos kaklelio vėžio pirmos eilės gydymas, BI duomenys nėra brandūs (mediana nepasiekta) ir brandūs IBLP duomenys – tinkamesnis gyvenimo kokybės įverčių nustatymo metodas yra pagal ligos progresavimą, t.y. sveikatos būklėms iki ligos progreso ir po ligos progreso, tačiau atsižvelgiant, kad KEYNOTE-A18 klinikinio tyrimo metu duomenų surinkimas ligai progresavus yra ribotas, t.y. nėra PD2 duomenų bei duomenys surinkti artimuoju laikotarpiu tik ligai progresavus, Tarnyba vertina, kad abu metodai (tiek nustatant pagal ligos progresą tiek pagal laiką iki mirties) yra riboti ir su dideliais duomenų surinkimo trūkumais, todėl taiko KNA konservatyvesnį rezultatą lemiantį metodą – laiko iki mirties. Laikoma, kad laiko iki mirties metodas validuotas literatūroje (Batty, Hatswell) ir geriau atspindi gyvenimo kokybės trajektoriją kai įtraukiama daugiau sveikatos būklių ir gyvenimo kokybės įverčių. Abu metodai scenarijų analizėje vertinami įtraukiant papildomai KN-826 duomenis bei atsižvelgiant į publikuotus literatūroje. KNA įtraukiami gyvenimo kokybės praradimai dėl VP sukeliama nepageidaujamo poveikio (angl. disutilities).

Analizė atlikta iš PSDF biudžeto perspektyvos, įtraukti tiesiogiai su sveikatos sistema susiję kaštai. Tai atitinka teisės aktuose nustatytus paraiškos rengimo taisyklių reikalavimus. Tarnyba atnaujino kaštus pagal 2025 m. II pusem. įkainius. KNA taikoma pembrolizumabo (kainyno) kaina, PGS neteikiamas (\*\*\*\*\* Eur.); bevacizumabo – pagal centralizuotai perkamus įkainius (VLK duomenys). Apskaičiuojant sekančių eilių gydymui taikomo pembrolizumabo kaštus KNA taikoma pembrolizumabo konfidenciali kaina su nuolaida (\*\*\*\*\* Eur. pagal LT kompensuojamą indikaciją: KEYTRUDA derinant su chemoterapija ir bevacizumabu arba be jo skirtas suaugusiųjų persistuojančio, recidyvavusio ar metastazavusio gimdos kaklelio vėžio gydymui, kai navikai ekspresuoja PD-L1 ir CPS rodmuo yra  $\geq 1$ ).

### 3.1 Ekonominės analizės rezultatas

Rezultatai	
Kaštų skirtumas	***** €
Papildomi gyvenimo metai (LY)	*****
Papildomi kokybiški gyvenimo metai (QALY)	*****
ICER už LY	***** €
ICER už 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.

Iš ekonominės analizės rezultatų matyti, kad pembrolizumabas+CRT lyginant su įprastiniu gydymu (CRT) sveikatai sukuriama papildoma nauda (inkrementiniai QALYS) – \*\*\*\*\* , o gydymo pembrolizumabu kaštai yra \*\*\*\*\* Eur. didesni nei standartinio šiuo metu Lietuvoje taikomo gydymo. Apskaičiuotas ICER – \*\*\*\*\* Eur./QALY neatitinka vidutinei ligos naštai taikomą referencinę kaštų naudingumo vertę.

Apibendrinant, atsižvelgiant į VLK duomenis (pembrolizumabo kainai sudarytą PGS sutartį), Tarnybos vertinimą, kad KNA pasižymi dideliais neapibrėžtumais duomenis ekstrapoliuojant dėl klinikinių duomenų brandos trūkumo (išvestiniai BI duomenys remiantis papildomais šaltiniais) bei jautrumo analizės rezultatus (scenarijuose apskaičiuotas ICER siekia iki \*\*\*\*\* Eur. ir viršija vidutinei ligos naštai taikomą referencinę kaštų naudingumo vertę (\*\*\*\*\* Eur./QALY), Tarnyba vertina, kad pembrolizumabo kaina turėtų būti ne didesnė nei \*\*\*\*\* **Eur.**

### 3. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Pacientų organizacijos pozicija nepateikta.

### 4. SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Sveikatos priežiūros specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

### 5. IŠVADOS

<b>Palyginamasis veiksmingumas</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> 29.1.1 yra didesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika  <input type="checkbox"/> 29.1.2 iš esmės nesiskiria, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 29.1.3 yra neįrodytas kaip didesnis ar iš esmės nesiskiriantis, lyginant su įprasta klinicine praktika  <input type="checkbox"/> 29.1.4 yra mažesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika  <input type="checkbox"/> 29.1.5 pateikti duomenys apie palyginamąjį veiksmingumą yra netinkami vertinti
<b>Kaštų naudingumas</b>	
<input type="checkbox"/> 29.2.1 atitinka referencinę naudingumo vertę taikant arba netaikant PGS	<input checked="" type="checkbox"/> 29.2.3 neatitinka referencinės naudingumo vertės taikant arba netaikant PGS  <input type="checkbox"/> 29.2.5 pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti
<input type="checkbox"/> Vykdančiam Aprašo <17 <sup>3</sup> .1><17 <sup>3</sup> .2><17 <sup>3</sup> .3> punktą vaistinio (-ų) preparato (-ų) ekonominis vertinimas neatliekamas, išvados dėl kaštų naudingumo neteikiamos	

### 6. REKOMENDACIJA

Vadovaujantis Aprašo 30<sup>1</sup>.2. papunkčiu rekomenduojama kompensuoti vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją (arba jos dalį) su arba be skyrimo sąlygų, jei, pateikus naują ar atnaujintą PGS, kaštų naudingumas atitinka referencinę naudingumo vertę, kai vertinimo išvados atitinka Aprašo 29.1.1 ir 29.2.3 papunkčiuose numatytas sąlygas.

#### 6.1 Siūloma (-os) kompensuoti terapinės indikacijos ir skyrimo sąlygos

##### Terapinės indikacijos

KEYTRUDA derinant su chemoradioterapija (išorine spinduline radioterapija, vėliau skiriant brachiterapiją) skirtas suaugusiųjų III-IVA stadijų pagal FIGO 2014 klasifikaciją vietškai išplitusio gimdos kaklelio vėžio gydymui, kai pacientėms anksčiau nebuvo skirtas priešvėžinis gydymas.

**Skirimo sąlygos**

Skiriamas derinyje su chemoradioterapija suaugusių pacienčių, sergančių vietiškai išplitusiu (III-IVA stadijų pagal FIGO klasifikaciją) gimdos kaklelio vėžiu, pirmaeiliam gydymui. Gydymas tęsiamas iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Gydymo trukmė ne ilgesnė nei 24 mėnesiai.

---