



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS
SVEIKATOS TECHNOLOGIJŲ VERTINIMO SKYRIUS**

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių
kompensavimo komisijai

Nr.

Kopija:
UAB "Merck Sharp & Dohme"
martynas.greblikas@merck.com

Į 2020-09-16 Nr. 2020/09-117

**REKOMENDACIJA DĖL VAISTINIO PREPARATO PEMBROLIZUMABO
(KEYTRUDA) LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS
LIGŲ, VAISTINIŲ PREPARATŲ IR MEDICINOS PAGALBOS PRIEMONIŲ
KOMPENSAVIMO KOMISIJAI**

*Pembrolizumabas, Keytruda, 100 mg koncentratas
infuziniam tirpalui*

Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos Sveikatos technologijų vertinimo skyrius išnagrinėjo viršuje paminėto vaistinio preparato duomenis ir pateikia rekomendaciją Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių kompensavimo komisijai.

1. INDIKACIJA

Keytruda derinyje su karboplatina ir paklitakseliu arba nab-paklitakseliu skirta metastazavusio plokščialąstelinio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) pirmaeiliam gydymui suaugusiesiems.

2. DOZAVIMAS

Gydymą privalo paskirti ir prižiūrėti gydytojas specialistas, turintis gydymo priešvėžiniais vaistiniaisiais preparatais patirties.

Rekomenduojama pembrolizumabo dozė, skiriant derinyje su kitais preparatais, yra po 200 mg kas 3 savaites; ji sulašinama į veną per 30 minučių.

Pacientai turi būti gydomi pembrolizumbu iki ligos progresavimo arba nebepriimtino toksinio poveikio atsiradimo.

Yra stebėtas nebūdingas atsakas, pvz., iš pradžių, per pirmuosius kelis mėnesius, navikas laikinai padidėja arba atsiranda naujų mažų pažaidų, po to navikas pradeda mažėti. Kliniškai stabilios būklės pacientus, kuriems yra pradinių ligos progresavimo požymių, rekomenduojama toliau gydyti, iki kol ligos progresavimas bus patvirtintas.

3. VAISTINIO PREPARATO PRIEINAMUMAS

Vaistinio preparato registravimo data 2015 m. liepos 17 d.

Tiekimo Lietuvos rinkai pradžios data nenurodyta.

4. INFORMACIJA APIE BŪKLĘ

Plokščialąstelinis NSLPV nustatomas apie 20 proc. - 30 proc. visų plaučių vėžio atvejų ir yra siejamas su trumpesniu išgyvenamumu nei neplokščialąstelinis NSLPV (1–4). Lietuvoje plokščialąstelinis NSLPV yra dažniausia histologinė grupė (26 proc. visų plaučių vėžio atvejų), o naujai susirgusiųjų 2008-2012 metais pacientų kohortos 5-erių metų išgyvenamumas buvo 11,1 proc. (adenokarcinomos – 12,8 proc.). IV-oje stadijoje diagnozuojama apie 46 proc. visų NSLPV atvejų (5), Lietuvoje – apie 37,8 proc. (6).

Plokščialąstelinis NSLPV dažniausiai pradeda vystytis arti centrinio broncho (7,8). Šiai lokalizacijai būdingi simptomai – kosulys, apsunkintas kvėpavimas, atelektazės, postobstrukcinė pneumonija, švokščiantis kvėpavimas ir kosėjimas krauju (9). Vėžiui išplitus lokaliai gali pasireikšti viršutinės *vena cava* obstrukcija, grįžtamojo gerklų nervo paralyžius, freninio nervo paralyžius (sukelia užkimimą ir diafragmos paralyžių), simpatinio nervų rezginio spaudimas (sukelia Hornerio sindromą), disfagija (dėl stemplės spaudimo) ir perikardinė efuzija. Atokiosios metastazės pasireiškia svorio mažėjimu, kacheksija, kaulų skausmu ir neurologinėmis problemomis (9 – 11). Pacientų gyvenimo kokybei neigiamos įtakos turi metastazavusio plaučių vėžio simptomai (12) ir nepageidaujamos reakcijos, susijusios su I-os eilės gydymu chemoterapija platinos preparatų pagrindu (13).

Lietuvoje metastazavęs plokščialąstelinis NSLPV gydomas vadovaujantis Plaučių vėžio ambulatorinio gydymo, kurio išlaidos kompensuojamos iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, tvarkos aprašu (toliau – Tvarkos aprašas) (14), Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo gairėmis (toliau – Gairės) (15), Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijomis (toliau – Rekomendacijos) (16) ir Kompensuojamųjų vaistų sąrašais (toliau – Sąrašai) (17).

Tvarkos apraše, patvirtintame 2014 m., nėra išskirtas metastazavusio plokščialąstelinio NSLPV gydymas. Metastazavusio NSLPV I-os eilės gydymui rekomenduojama viena iš schemų:

1. 60–120 mg/m² **cisplatinos** skiriama pirmąją gydymo kurso dieną (dozę galima išdalyti per 3 dienas) ir po 100–120 mg/m² **etopozido** pirmąją, antrąją ir trečiąją gydymo kurso dieną. Gydymas kartojamas po 3–4 savaitių, taikomi 4–6 gydymo kursai;
2. 50–120 mg/m² **cisplatinos** skiriama pirmąją gydymo kurso dieną (dozę galima išdalyti per 3 dienas) ir po 25–30 mg/m² **vinorelbino** pirmąją ir aštuntąją gydymo kurso dieną. Gydymas kartojamas po 3 savaitių, taikomi 4–6 gydymo kursai;
3. 75–100 mg/m² **cisplatinos** skiriama pirmąją gydymo kurso dieną ir po 1250 mg/m² **gemcitabino** pirmąją ir aštuntąją gydymo kurso dieną. Gydymas kartojamas po 3 savaitių, taikomi 4–6 gydymo kursai;
4. 75–100 mg/m² **cisplatinos** skiriama pirmąją gydymo kurso dieną ir po 1000–1250 mg/m² **gemcitabino** pirmąją, aštuntąją ir penkioliktąją gydymo kurso dieną. Gydymas kartojamas po 4 savaitių, taikomi 4–6 gydymo kursai;
5. po 75 mg/m² **cisplatinos** ir **docetakselio** skiriama pirmąją gydymo kurso dieną. Gydymas kartojamas po 3 savaitių, taikomi 4–6 gydymo kursai;
6. 80 mg/m² **cisplatinos** ir 175 mg/m² **paklitakselio** skiriama pirmąją gydymo kurso dieną. Gydymas kartojamas po 3 savaitių, taikomi 4–6 gydymo kursai;
7. po 25–30 mg/m² **vinorelbino** skiriama pirmąją ir aštuntąją gydymo kurso dieną. Gydymas

kartojamas po 3 savaitių, taikomi 4–6 gydymo kursai;

8. po 1000 mg/m² **gemcitabino** skiriama pirmąją, aštuntąją ir penkioliktąją gydymo kurso dieną. Gydymas kartojamas po 4 savaitių, taikomi 4–6 gydymo kursai;

9. po 50 mg/m² **cisplatinos** skiriama pirmąją, aštuntąją, dvidešimt devintąją, trisdešimt šestąją gydymo kurso dieną ir po 50 mg/m² **etopozido** pirmąją, antrąją, trečiąją, ketvirtąją, penktąją ir dvidešimt devintąją, trisdešimtąją, trisdešimt pirmąją, trisdešimt antrąją, trisdešimt trečiąją gydymo kurso dieną **kartu su spinduliniu gydymu**;

10. 75 mg/m² **docetakselio** skiriama pirmąją gydymo kurso dieną. Gydymas kartojamas po 3 savaitių, taikomi 4–6 gydymo kursai. Gydymas šiuo vaistu skiriamas, jei ankstesnė chemoterapija, kurios pagrindinis vaistas – platinos junginys, neveiksminga.

Pastaba. Etopozido preparato charakteristikų santraukoje (SmPC) nurodoma, kad vaistas skiriamas tik smulkialąstelinio plaučių vėžio gydymui.

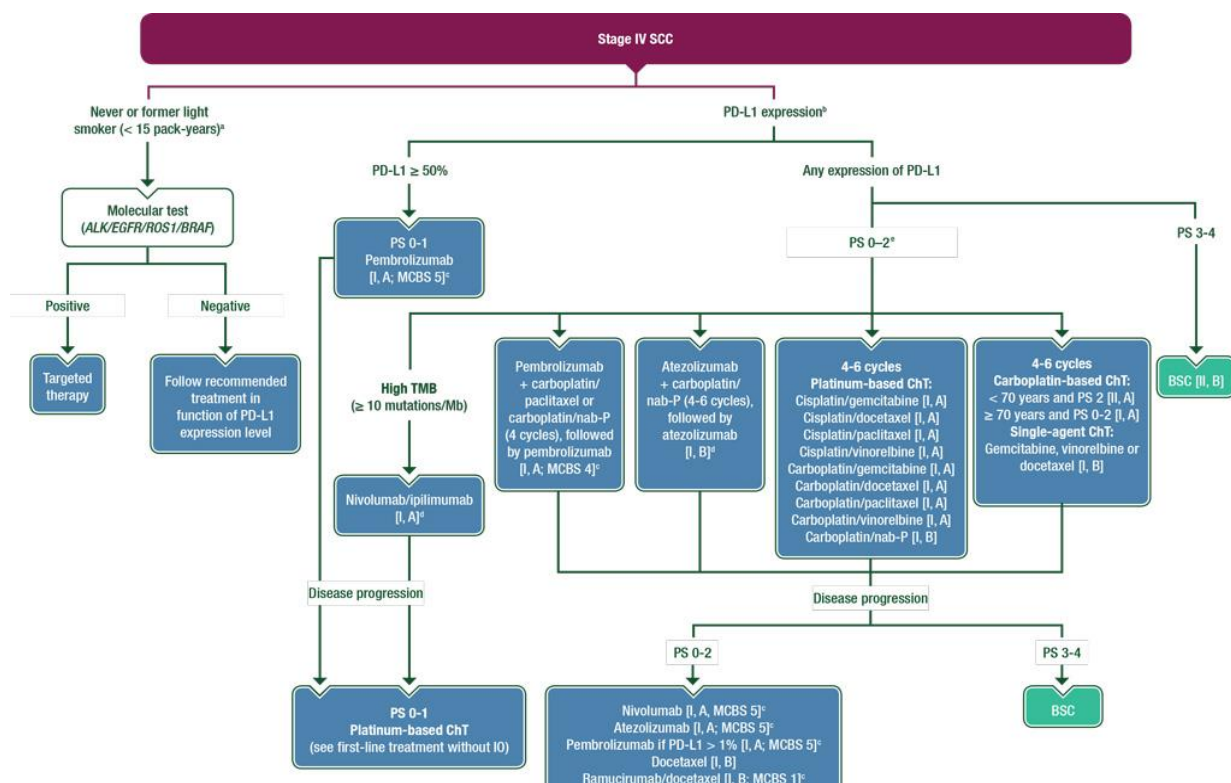
Tvarkos apraše pažymima, kad **karboplatinos vaistiniai preparatai, turintys nesmulkiašteliniam plaučių vėžiui gydyti registruotą indikaciją, gali būti skiriami kaip alternatyva cisplatinai, jei dėl gretutinių ligų ar paciento būklės negalima lašinti daug skysčių arba negalima skirti cisplatinos dėl nefrotoksinio, neurotoksinio ar ototoksinio poveikio.**

Gairėse ir Rekomendacijose, paskelbtose 2018 m., I-os eilės metastazavusio plokščialąstelinio NSLPV gydymui taip pat rekomenduojami chemoterapijos dupletai, o ligoniams, kuriems chemoterapija cisplatiną negalima, vietoje jos skiriama karboplatina.

Sąrašuose taip pat nėra išskiriami vaistiniai preparatai metastazavusio plokščialąstelinio NSLPV gydymui; juose įtraukti visi Tvarkos apraše metastazavusio NSLPV I-os eilės gydymui rekomenduojami preparatai. Taip pat į Ligų ir kompensuojamųjų įtrauktas pembrolizumabas, kurio indikacija – monoterapija metastazavusio NSLPV (TLK-10-AM kodas C34) pirmos eilės gydymui suaugusiems pacientams, kurių navikuose PD-L1 raiška naviko proporcijos balais (angl. *tumour proportion score* (TPS)) yra ≥ 50 proc., o EGFR naviko mutacijų ar ALK translokacijų nenustatyta.

Naujausias metastazavusio plokščialąstelinio NSLPV gydymo rekomendacijas paskelbė Europos medicininės onkologijos draugija (ESMO) 2019 m. (18). (Pav. 1). Jose I-os eilės gydymui, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos ir kai paciento funkcinė būklė pagal ECOG skalę 0-2, rekomenduojama:

1. Pembrolizumabas su karboplatinos/paklitakselio arba karboplatinos/nab-paklitakselio deriniu (įrodymų lygis - I, rekomendacijų klasė - A);
2. Atezolizumabas su karboplatinos/nab-paklitakselio deriniu (I, B);
3. Visi Tvarkos apraše, Gairėse ir Rekomendacijose paminėti chemoterapijos dupletai bei pavieniui taikomi chemoterapijos vaistiniai preparatai (išskyrus dupletus su etopozidu);
4. Karboplatina pagrįsta chemoterapija – jaunesniems kaip 70 m. pacientams, kurių funkcinė būklė – 2, ir 70 m. ir vyresniems pacientams, kurių funkcinė būklė – 0-2;
5. Kai naviko mutacijų kiekis (angl. *tumour mutation burden*; TMB) ≥ 10 mutacijų/Mb – nivolumabas/ipilimumabas (I, A).
6. Kai PD-L1 raiška ≥ 50 proc. ir paciento funkcinė būklė 0-1, rekomenduojama monoterapija pembrolizumabu (I, A).
7. Niekada nerūkiusiems ar anksčiau nedaug rūkiusiems pacientams (<15 pakmečių) rekomenduojama atlikti molekulinį ištyrimą ir, nustačius ALK/EGFR/ROS1/BRAF pakitimus, rekomenduojama skirti atitinkamą taikinių terapiją.



Pav. 1. ESMO plokščialąstelinio plaučių vėžio gydymo rekomendacijos

JAV NCCN (angl. *National Comprehensive Cancer Network*) rekomendacijose (versija 7.2019) metastazavusio plokščialąstelinio plaučių vėžio gydymui, kai paciento funkcinė būklė 0-2 ir nėra kontraindikacijų pembrolizumabui, patariama skirti pembrolizumabo derinį su karboplatina ir paklitakseliu/nab-paklitakseliu, arba pembrolizumabo derinį su cisplatina ir paklitakseliu/nab-paklitakseliu. Esant kontraindikacijų pembrolizumabui, rekomenduojamas gydymas chemoterapijos dupletais. Kai PD-L1 raiška ≥ 50 proc. ir paciento funkcinė būklė 0-2, rekomenduojama monoterapija pembrolizumabu (1-os kategorijos rekomendacija) (19).

Daugumos klinikinių tyrimų ir metaanalizių duomenimis veiksmingumo skirtumų tarp Lietuvoje kompensuojamų chemoterapijos vaistinių preparatų derinių, taikant juos I-os eilės plokščialąstelinio NSLPV gydymui, nenumatyta (20). Tai pažymima ir ESMO rekomendacijose (18).

5. Palyginamojo efektyvumo santrauka

KEYNOTE-407 – tai randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas 3 fazės klinikinis tyrimas, kuriame buvo lygintas pembrolizumabo, karboplatinos ir paklitakselio arba nab-paklitakselio (toliau – pembrolizumabo derinys) bei placebo, karboplatinos ir paklitakselio arba nab-paklitakselio (toliau – placebo derinys) veiksmingumas ir saugumas suaugusiems pacientams, sergantiems anksčiau negydytu metastazavusiu plokščialąstelinio NSLPV. Randomizacija buvo atlikta naudojant interaktyvią balso-atsako ir integruotą žiniatinklio atsako (angl. *interactive voice-response and integrated Web-response*) sistemas. Randomizacija buvo stratifikuota pagal PD-L1 naviko proporcijos įvertį (≥ 1 proc. ir < 1 proc.), taksano pasirinkimą (paklitakselis vs. nab-paklitakselis) ir geografinį regioną (Rytų Azija vs. likęs pasaulis). Įtraukti pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1 į pembrolizumabo ir placebo derinių grupes.

Pagrindiniai įtraukimo kriterijai:

- ≥ 18 metų amžius

2. Diagnozuotas metastazavęs plokščialąstelinis NSLPV ir jo gydymui anksčiau nebuvo taikyta sisteminė chemoterapija
3. Diagnozė patvirtinta histologiškai arba citologiškai
4. Liga išmatuojama pagal RECIST 1.1 kriterijus
5. Numatoma gyvenimo trukmė ne mažiau nei 3 mėnesiai
6. Funkcinė būklė pagal ECOG 0 arba 1.

Pagrindiniai atmetimo kriterijai:

1. Ne plokščialąstelinis NSLPV. Mišraus histologinio tipo navikai buvo vertinami pagal vyraujančią ląstelių tipą. Jei buvo nustatyta smulkiųjų ląstelių elementų, tokie tiriamieji nebuvo įtraukiami į tyrimą. NSLPV atveju, bet koks plokščiųjų ląstelių kiekis buvo tinkamas tiriamiesiems į tyrimą įtraukti, t.y. šios ląstelės nebūtinai turėjo dominuoti.
2. Ankstesnis metastazavusios ligos gydymas sistetine citotoksine chemoterapija
3. Ankstesnis metastazavusios ligos gydymas taikinių ar biologine terapija
4. Per 3 savaites iki įtraukimo į klinikinį tyrimą atlikta didelės apimties operacija
5. > 30 Gy plaučio radioterapija per 6 mėnesius iki iki pirmos tyrime skirtos vaisto dozės
6. Užbaigta paliatyvi radioterapija per 7 dienas iki pirmos tyrime skirtos vaisto dozės
7. Nustatytos aktyvios centrinės nervų sistemos (CNS) metastazės ir/ar karcinomatosis meningitas. Pacientai su asimptominiemis smegenų metastazėmis (nėra neurologinės simptomatikos, nereikalingas gydymas gliukokortikoidais ir nėra pažeidimų didesnių nei 1,5 cm) galėjo būti įtraukti į tyrimą, bet jiems turėjo būti reguliariai atliekami smegenų vaizdiniai tyrimai.

Atkreipiamas dėmesys, kad į tyrimą buvo neįtraukti pacientai, kuriems diagnozuotos simptominės CNS metastazės, nors plokščialąsteliniam NSLPV jos yra būdingos.

Atlikus detalų Paraiškos vertinimą Pareiškėjo buvo paprašyta nurodyti, kokiai pacientų, sergančių plokščialąstelinio NSLPV populiacijos daliai, yra nustatomos simptominės CNS metastazės, t.y. duomenis ne iš klinikinio tyrimo, bet apibendrintus epidemiologinius duomenis. Pagal Pareiškėjo pateiktus duomenis metastazavusiu plokščialąstelinio NSLPV sergantiems pacientams metastazės galvos smegenyse nustatomos 2,35 – 4,89 proc. atvejų. Tai santykinai nedidelė sergančiųjų dalis.

Tiriamieji buvo randomizuoti santykiu 1:1 į pembrolizumabo derinio arba placebo derinio grupę. Pembrolizumabas ir placebo buvo skiriamas pirmąją ciklo dieną iki 35 ciklų. Pirmus 4 ciklus tiriamiesiems taip pat buvo skiriama karboplatina ir paklitakselis arba nab-paklitakselis. Visi vaistai buvo skiriami intraveniškai. Dozės ir dozavimo režimai pateiktas 1 lentelėje. Pacientams, kuriems buvo skiriamas paklitakselis, taip pat buvo skiriama premedikacija gliukokortikoidu, pirmos ir antros kartos antihistamininiu vaistu pagal vietines rekomendacijas. Pacientams, kuriems buvo skiriamas nab-paklitakselis, premedikacija nebuvo skiriama.

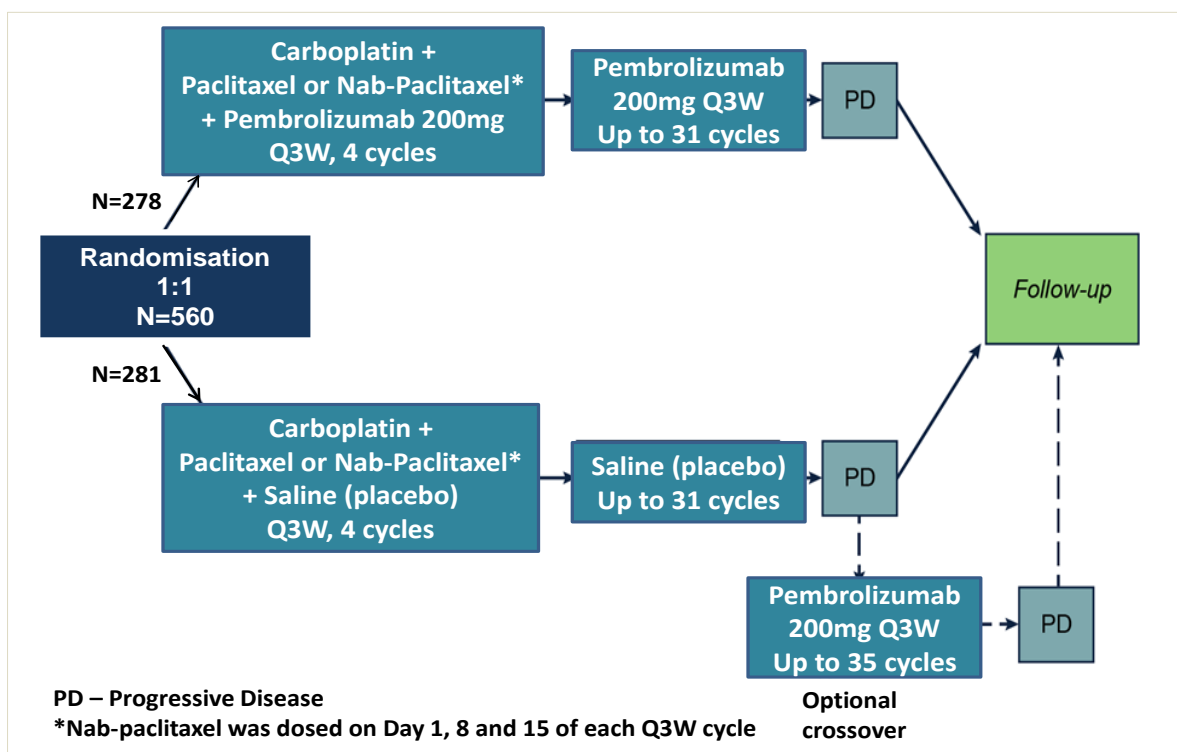
Lentelė 1. KEYNOTE-407 metu taikytas gydymas

Vaistas	Dozė/ stiprumas	Dozavimo dažnumas	Skyrimo būdas	Režimas/ gydymo periodas
Pembrolizumabas ¹	200 mg	Kas 3 savaites	Intraveninė infuzija	1-ą dieną kiekvieno 21 dienos ciklo metu iki 35 ciklų
Placebas ¹ (fiziologinis tirpalas)	Neaktualu	Kas 3 savaites	Intraveninė infuzija	1-ą dieną kiekvieno 21 dienos ciklo metu iki 35 ciklų

Paklitakselis ²	200 mg/m ²	Kas savaites	3	Intraveninė infuzija	1-ą dieną kiekvieno 21 dienos ciklo metu iki 4 ciklų
Nab-paklitakselis ²	100 mg/m ²	Kas savaitę	1	Intraveninė infuzija	1, 8, 15 -ą dieną kiekvieno 21 dienos ciklo metu iki 4 ciklų
Karboplatina	AUC 6	Kas savaites	3	Intraveninė infuzija	1-ą dieną kiekvieno 21 dienos ciklo metu iki 4 ciklų

¹ Skiriama prieš chemoterapiją

² Tyrėjo pasirinkimas



Pav. 2. KEYNOTE-407 tyrimo metu taikytas gydymas

Gydymas buvo tęsiamas iki radiologinio ligos progreso, nepriimtino gydymo toksiškumo, tyrėjo sprendimo nutraukti gydymo arba tiriamojo atsisakymo toliau dalyvauti klinikiniam tyrimui.

Pagrindinės vertinamosios baigtys buvo dvi: BI ir IBPL. IBPL buvo vertinamas pagal RECIST v1.1 kriterijus, atlikus nepriklausomą, centrinę radiologinių vaizdų peržiūrą, išlaikant priskirto gydymo aklumą. Vertinamosios baigtys apibrėžtos aiškiai.

Radiologinius naviko tyrimus buvo numatyta atlikti 6, 12, 18-ą savaitę, vėliau kas 9 savaites iki 45 savaitės ir tada kas 12 savaičių. IBPL buvo vertinamas pagal RECIST v1.1. kriterijus. Stebėjimo laikotarpiu išgyvenamumas buvo vertinamas kas 12 savaičių.

Vertinant su gydymo veiksmingumu susijusias vertinamąsias baigtis buvo analizuota visų randomizuotų pacientų (angl. *intention-to-treat*) populiacija, o vertinant su saugumu susijusias vertinamąsias baigtis – bent vieną vaisto dozę gavusių (angl. *as-treated*) pacientų populiaciją.

Buvo numatyta, kad į tyrimą įtraukus 560 pacientų, tyrimas turėtų 90 proc. galią nustatyti ligos progreso ar mirties rizikos santykį, lygų 0,7, esant vienpusei alfa reikšmei 0,01 (įvykus 415 ligos

progreso ar mirties atvejų) ir 85 proc. galią nustatyti mirties rizikos santykį, lygų 0,7, esant vienpusei alfa reikšmei 0,01 (įvykus 361 mirčiai).

Į tyrimą buvo įtraukti 559 pacientai, vertinimui pateikto galutinės analizės duomenys, todėl tyrimo galia laikoma pakankama.

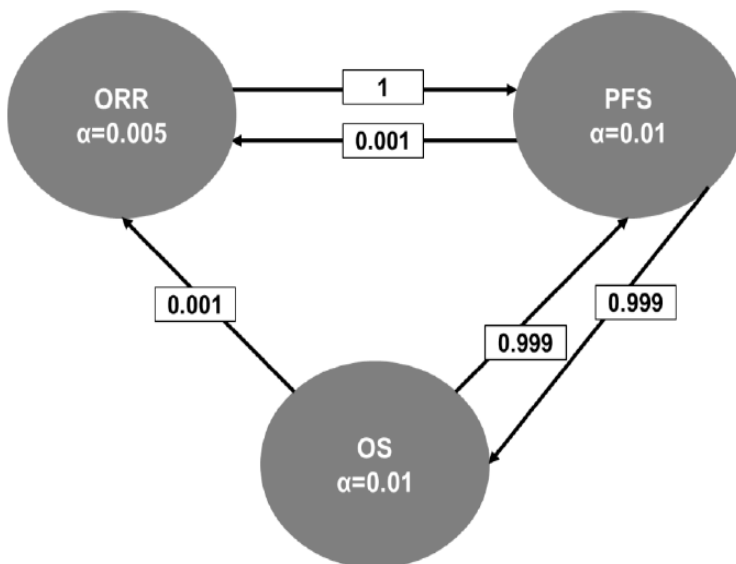
IBLP, BI ir atsako trukmei įvertinti buvo naudojamas *Kaplan-Meier* metodas. IBLP ir BI skirtumams tarp grupių įvertinti buvo naudotas stratifikuotas *log-rank* testas. Skirtumo dydžiui tarp grupių įvertinti buvo naudojamas stratifikuotas *Cox* proporcingųjų rizikų modelis ir *Efron* metodas. Atsako dažnio skirtumui tarp grupių įvertinti buvo naudojamas stratifikuotas *Miettinen* ir *Nurminen* metodas.

Pasirinkta bendra vienpusė α reikšmė buvo 0,025 visoms hipotezėms testuoti visų tarpinių analizių metu. Objektyvaus atsako dažnio (OAD) hipotezė buvo testuojama tik pirmos tarpinės analizės metu, naudojant $\alpha=0,005$ (vienpusė). Jei šios analizės metu nebūtų pasiekiamas statistinis reikšmingumas, p reikšmė galėtų būti lyginama su atnaujintu reikšmingumo lygmeniu, jei IBLP ir BI nulinės hipotezės būtų atmetos vėlesnių analizių metu. IBLP ir BI hipotezes numatyta testuoti antrosios tarpinės analizės metu. Pradinė vienpusė α reikšmė, priskirta šioms vertinamosioms baigtims, buvo 0,01 kiekvienai baigčiai (pav. 3). IBLP galėjo būti testuojamas naudojant šias α reikšmes:

- $\alpha=0,01$
- $\alpha=0,015$ (jei nulinė OAD hipotezė atmetama, o BI – neatmetama)
- $\alpha=0,025$ (jei nulinės OAD ir BI hipotezės atmetamos)

BI galėjo būti testuojamas naudojant šias α reikšmes:

- $\alpha=0,01$
- $\alpha=0,015$ (jei nulinė OAD hipotezė atmetama, o IBLP – neatmetama)
- $\alpha=0,025$ (jei nulinės OAD ir IBLP hipotezės atmetamos)

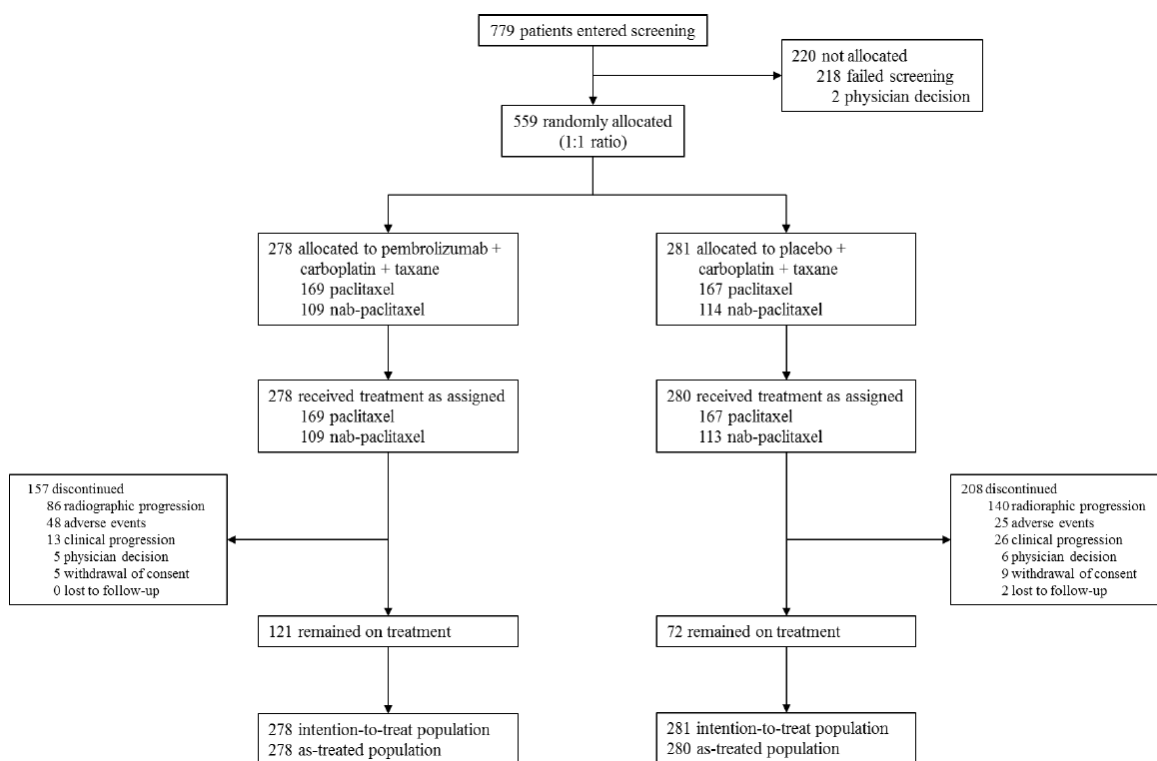


Pav. 3. I tipo klaidos perskirstymo strategija

Tikslios α reikšmių ribos buvo atnaujinamos kiekvienos analizės metu, remiantis faktiškai stebėtų įvykių skaičiumi, naudojant *Lan-DeMets O'Brien-Fleming* funkciją I tipo klaidai kontroliuoti.

Iš viso 779 pacientai iš 17 šalių pateko į atranką, iš kurių 559 pacientai santykiu 1:1 buvo randomizuoti į KEYNOTE-407 klinikinį tyrimą ($n=278$ pembrolizumabo grupė ir $n=278$ placebo

grupė). Bent vieną priskirto gydymo dozę gavo 278 pacientai pembrolizumabo grupėje ir 280 pacientų placebo grupėje (Pav. 4).



Pav. 4. Pacientų pasiskirstymas KEYNOTE-407 tyrime

Tyrimo metu buvo taikytas kryžminis tyrimo metodas – iš placebo derinio grupės po ligos progreso į pembrolizumabo derinio grupę perėjo 75 pacientai ir dar 14 pacientai po ligos progreso buvo gydyti PD-1 ar PD-L1 inhibitoriais, taigi efektyvus kryžminio perėjimo dažnis buvo 31,7 proc. visų randomizuotų placebo derinio grupės pacientų populiacijos.

Iškritimo dažnis nebuvo didelis – dėl kitų nei ligos progresas ar nepageidaujamų reiškinių atsiradimas priežasčių, iš tyrimo pasitraukė 10 pacientų pembrolizumabo derinio grupėje ir 17 pacientų placebo derinio grupėje.

Pradinės tiriamųjų charakteristikos buvo subalansuotos (2 lentelė).

Lentelė 2. Pradinės tiriamųjų charakteristikos

Charakteristika	Pembrolizumabo derinio gr. (n=278)	Placebo derinio gr. (n=281)
Amžius		
Mediana (intervalas) — metai	65 (29–87)	65 (36–88)
<65 m — n (proc.)	127 (45.7)	127 (45.2)
Vyriška lytis — n (proc.)	220 (79.1)	235 (83.6)
Įtraukimo regionas — n (proc.)		
Rytų Azija	54 (19.4)	52 (18.5)
Likęs pasaulis	224 (80.6)	229 (81.5)
ECOG — n (proc.)†		
0	73 (26.3)	90 (32.0)
1	205 (73.7)	191 (68.0)
Rūkymas — n (proc.)		

Charakteristika	Pembrolizumabo derinio gr. (n=278)	Placebo derinio gr. (n=281)
Dabar arba anksčiau	256 (92.1)	262 (93.2)
Niekada	22 (7.9)	19 (6.8)
Histologinės savybės — n (proc.)		
Plokščiųjų ląstelių	272 (97.8)	274 (97.5)
Adeno/plokščiųjų ląstelių‡	6 (2.2)	7 (2.5)
Smegenų metastazės — n (proc.)	20 (7.2)	24 (8.5)
PD-L1 naviko proporcijos balas — n (proc.)		
<1 proc.	95 (34.2)	99 (35.2)
≥1 proc.	176 (63.3)	177 (63.0)
1–49 proc.	103 (37.1)	104 (37.0)
(proc.)§≥50 proc.	73 (26.3)	73 (26.0)
Neįvertinamas ¶	7 (2.5)	5 (1.8)
Ankstesnis nemestazavusios ligos gydymas — n (proc.)		
Krūtinės ląstos spindulinė terapija	17 (6.1)	22 (7.8)
Neoadjuvantinis ar adjuvantinis gydymas	5 (1.8)	8 (2.8)

† ECOG įvertis svyruoja nuo 0 iki 5, kur 0 rodo simptomų nebuvimą, o didesni įverčiai atspindi didesnę neįgalumą.

‡ Pacientai, kurių navikai buvo mišraus histologinio tipo, galėjo būti įtraukti į tyrimą, jei buvo plokščialąstelinis komponentas.

§ D-L1 naviko proporcijos balas buvo apibrėžtas kaip procentinė naviko ląstelių dalis, turinti membraninę PD-L1 raišką.

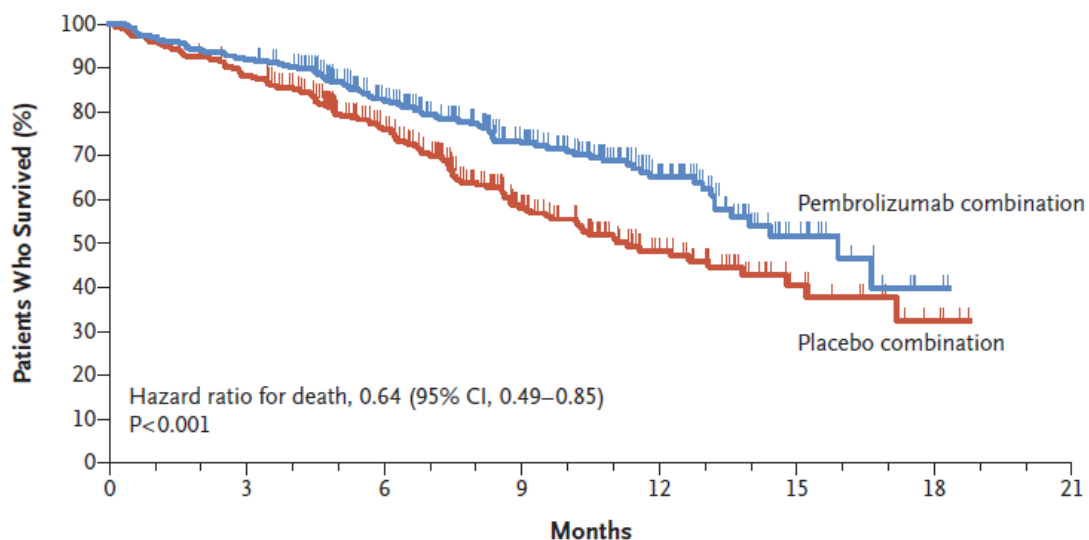
¶ PD-L1 raiška galėjo būti neįvertinta, jei mėginiai turėjo nepakankamą kiekį navikinių ląstelių ar jų nebuvo visai.

Antros tarpinės analizės rezultatai (publikuoti)

Duomenų rinkimo sustabdymo metu (2018-04-03) buvo įvykę 349 ligos progresavimo ar mirties ir 205 mirties atvejai. Šiai tarpinei analizei dėl daugkartinio testavimo koreguota alfa reikšmė buvo 0,008 IBLP ir 0,0029 BI. Antrosios tarpinės analizės rezultatus peržiūrėjo išorinis stebėsenos komitetas ir, kadangi pagrindinių vertinamųjų baigčių (IBLP ir BI) veiksmingumo ribos buvo pasiektos, buvo nuspręsta publikuoti šios analizės duomenis. KEYNOTE-407 tyrimas buvo toliau tęsiamas, siekiant įvertinti veiksmingumą papildomu stebėjimo laikotarpiu.

BI mediana buvo **15,9** mėn. (95 proc. 13,2 – nepasiekta) pembrolizumabo derinio grupėje ir **11,3** mėn. (95 proc. PI 9,5 – 14,8 mėn.) placebo derinio grupėje; mirties rizikos santykis (**RS**) **0,64** (95 proc. PI 0,49 – 0,85, $p < 0,001$ (pav. 5)).

A Overall Survival



No. at Risk

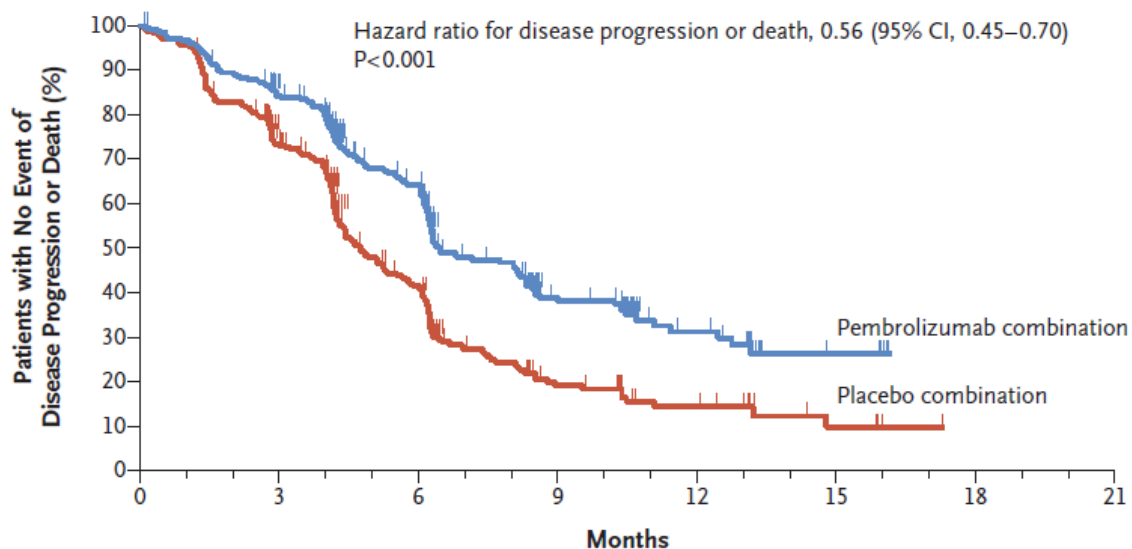
Pembrolizumab combination	278	256	188	124	62	17	2	0
Placebo combination	281	246	175	93	45	16	4	0

Pav. 5. BI išgyvenamumas visų randomizuotų pacientų populiacijoje (antra tarpinė analizė)

Vienerius metus išgyveno 65,2 proc. pacientų pembrolizumabo derinio grupėje ir 48,3 proc. pacientų placebo derinio grupėje.

IBLP, vertinto nepriklausomos centrinės radiologinės peržiūros būdu, mediana buvo **6,4** mėn. (95 proc. PI 6,2 – 8,3) pembrolizumabo derinio grupėje ir **4,8** mėn. (95 proc. PI 4,3 – 5,7) placebo derinio grupėje, ligos progreso ar mirties **RS 0,56** (95 proc. PI 0,45 – 0,70), $p < 0,001$ (pav. 6).

A Progression-free Survival

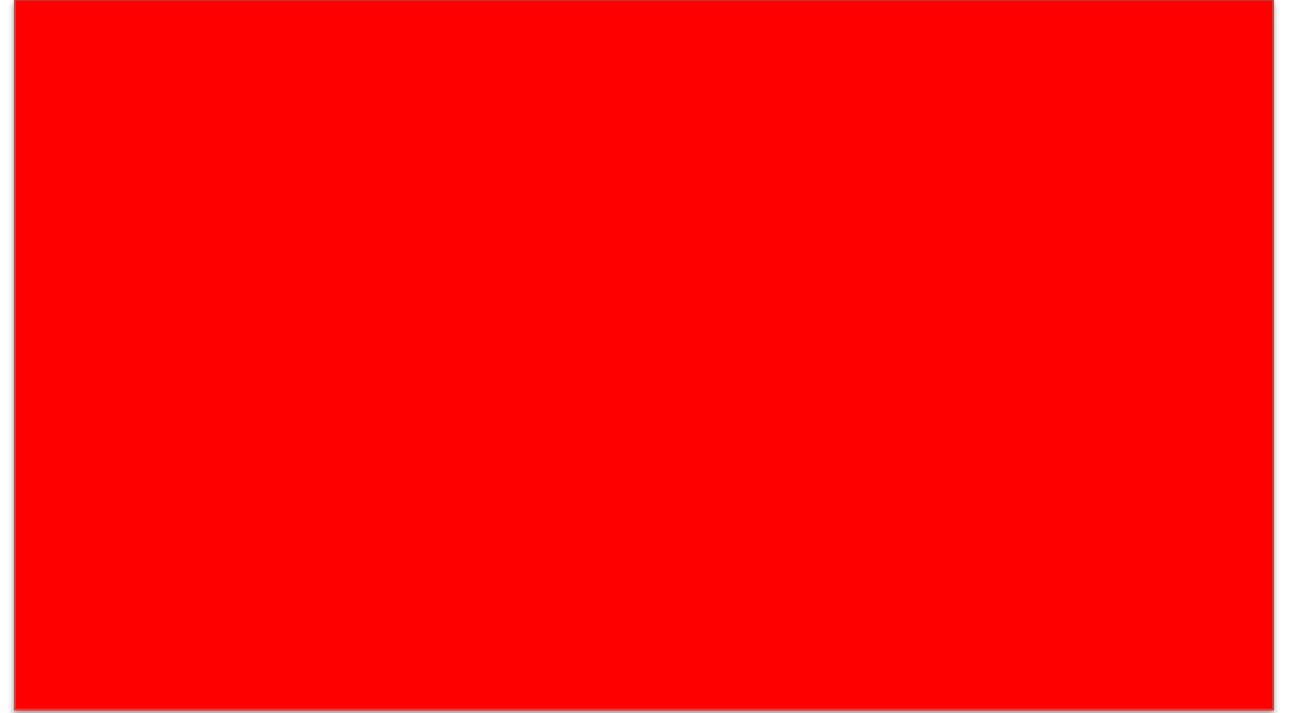


No. at Risk

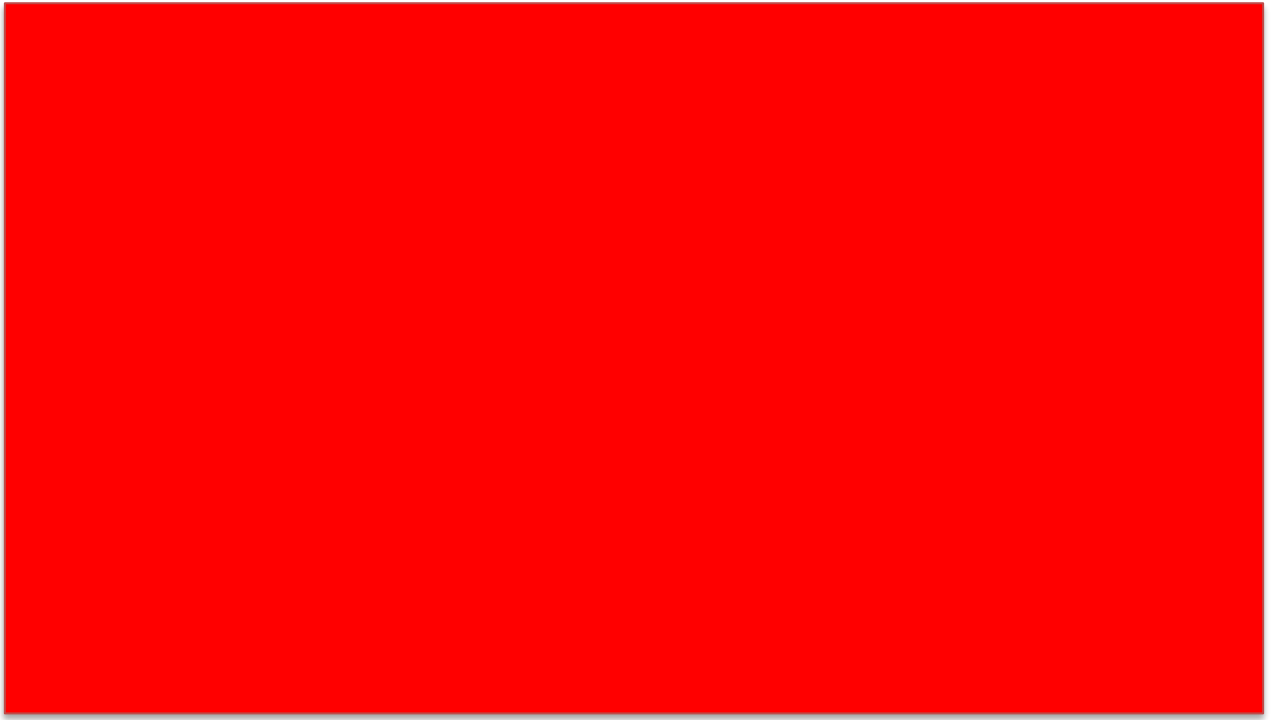
Pembrolizumab combination	278	223	142	57	23	5	0	0
Placebo combination	281	190	90	26	12	4	0	0

Pav. 6. IBLP visų randomizuotų pacientų populiacijoje (antra tarpinė analizė)

Galutinės analizės rezultatai

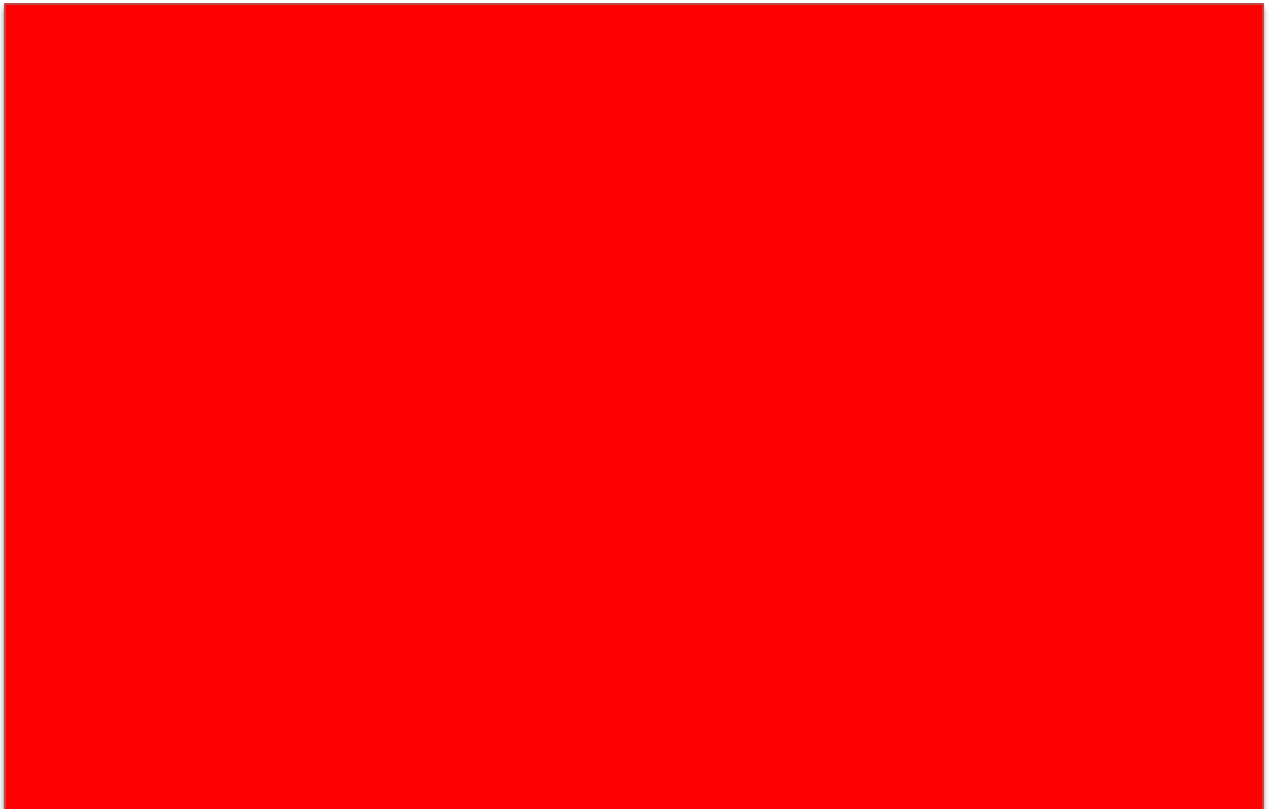


Pav. 7. BI visų randomizuotų pacientų populiacijoje (galutinė analizė)

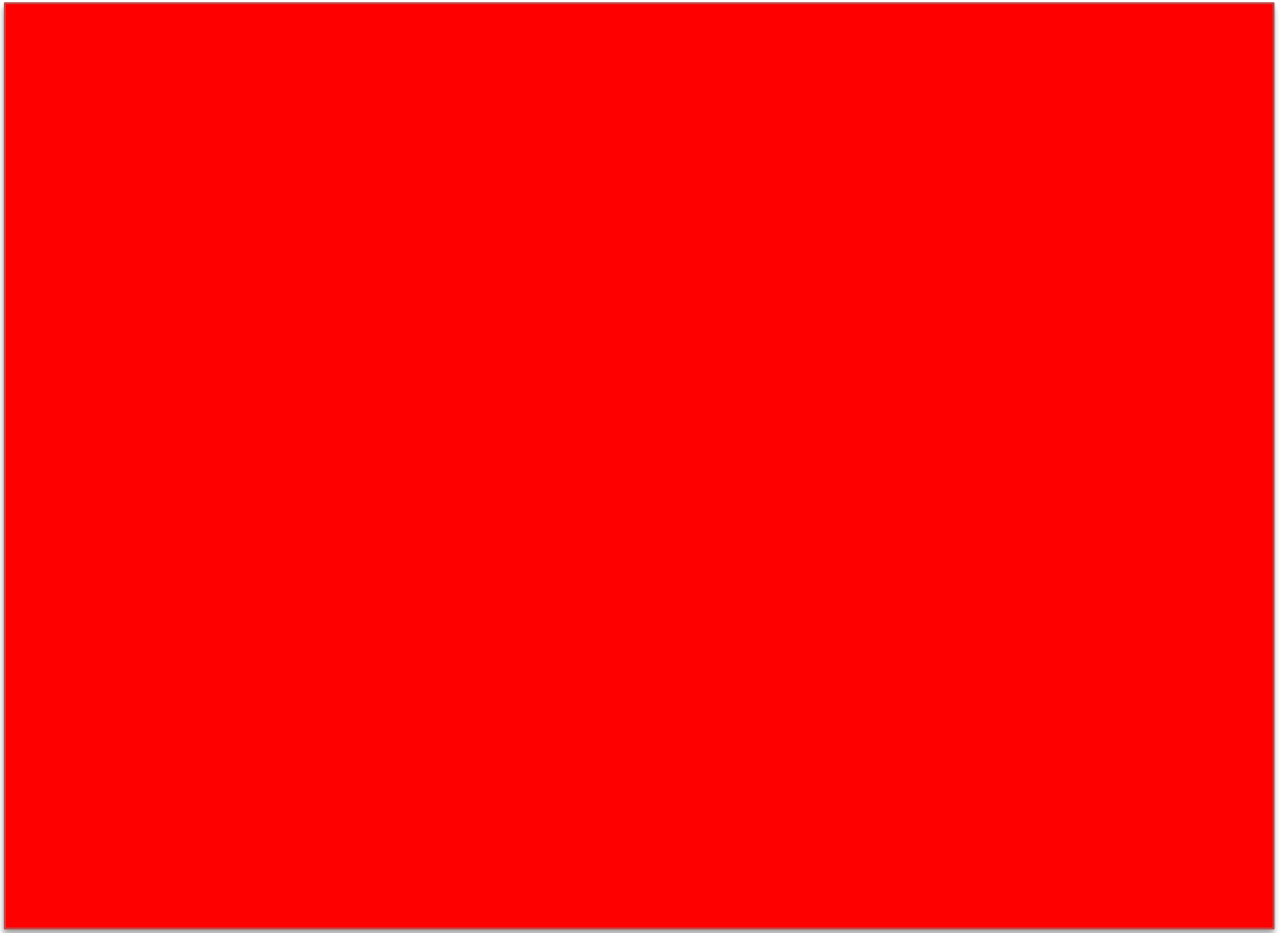


Pav. 8. IBLP visų randomizuotų pacientų populiacijoje (galutinė analizė)

Pograpių analizės rezultatai



Pav. 9. BI pograpių analizė

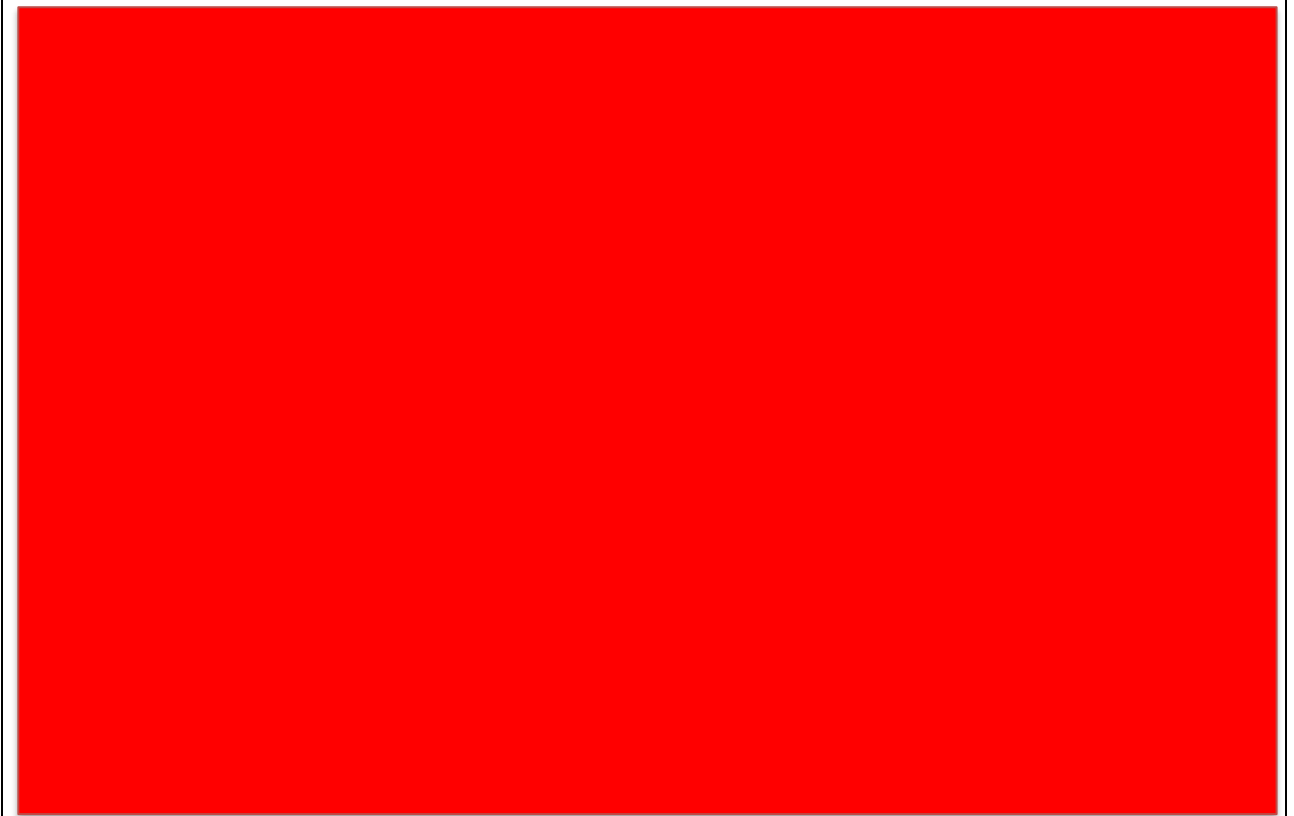


Pav. 10. IBLP pogrupių analizė

Pacientų praneštų tyrimo baigčių rezultatai

Lentelė 3. EORTC QLQ-C30 įvertio pokytis 27-ąją savaitę lyginant su pradiniu.

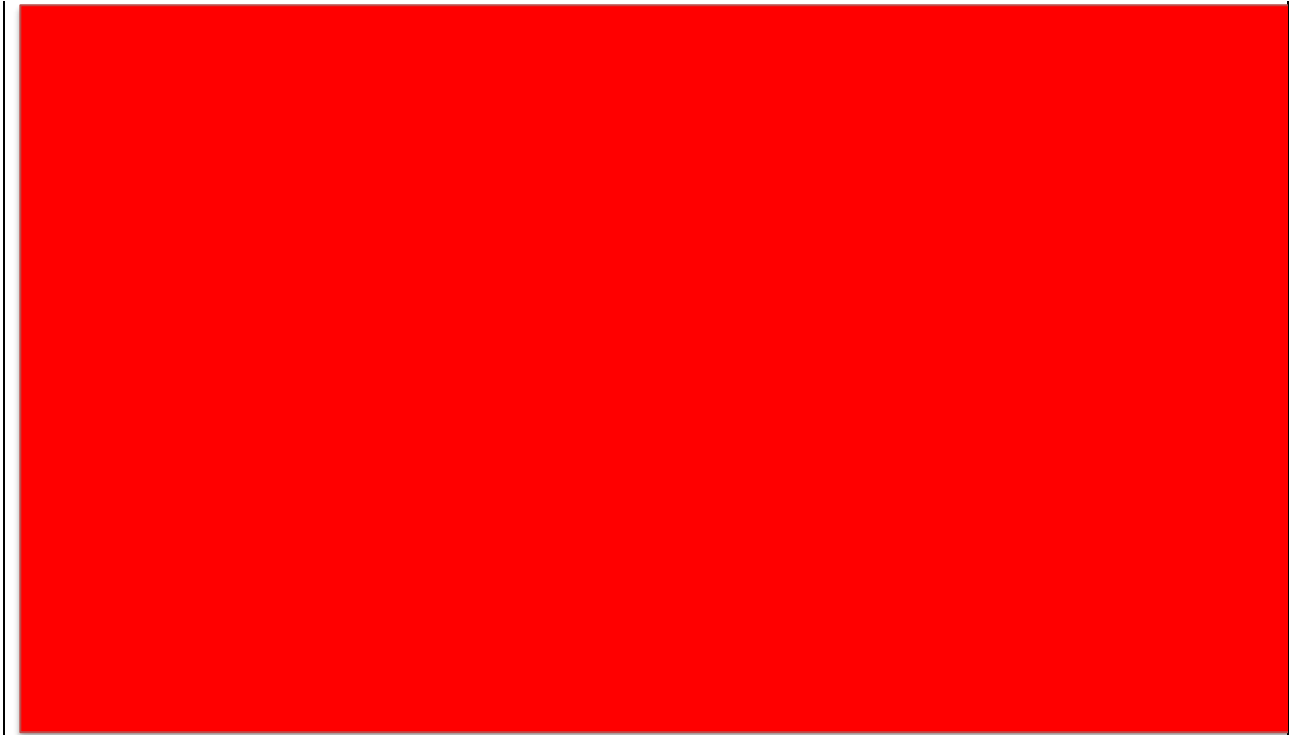




Pav. 11. EORTC QLQ-C30 funkcinės skalės/ bendros sveikatos būklės/ gyvenimo kokybės įverčio pokytis 27-ąją savaitę lyginant su pradiniu.

Lentelė 4. EORTC QLQ-C30 funkcinės skalės/ bendros sveikatos būklės/ gyvenimo kokybės įverčio pokytis 36-ąją savaitę lyginant su pradiniu.

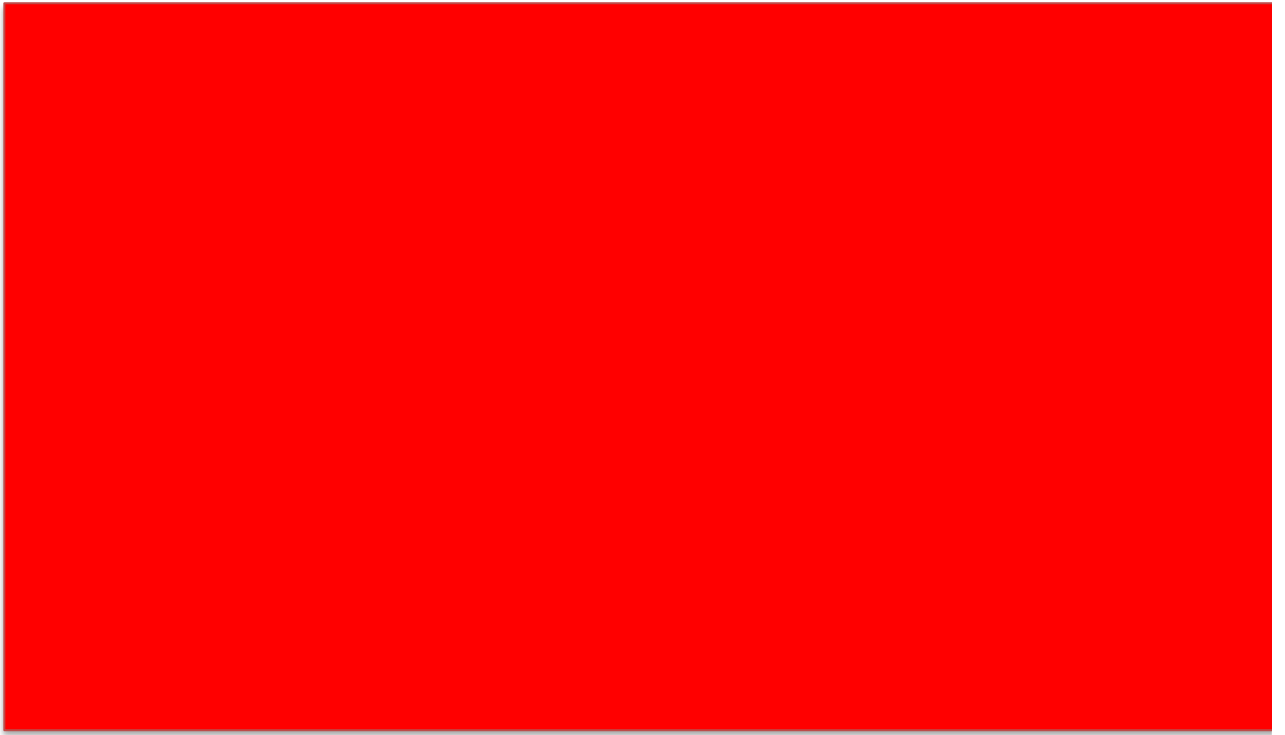




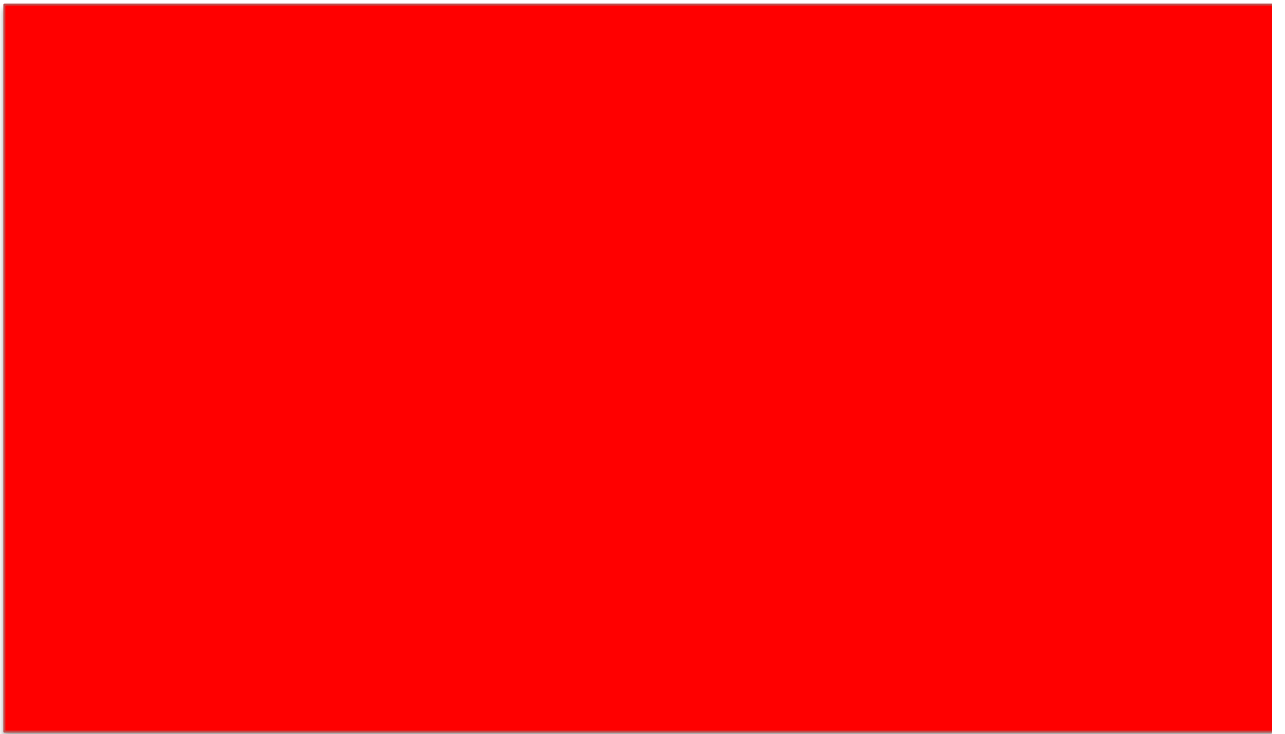
Pav. 4. EORTC QLQ-C30 funkcinės skalės/ bendros sveikatos būklės/ gyvenimo kokybės įverčio pokytis 36-ąją savaitę lyginant su pradiniu.

Lentelė 5. EORTC QLQ-C30 funkcinės skalės/ bendros sveikatos būklės/ gyvenimo kokybės įverčio pokytis 45-ąją savaitę lyginant su pradiniu.

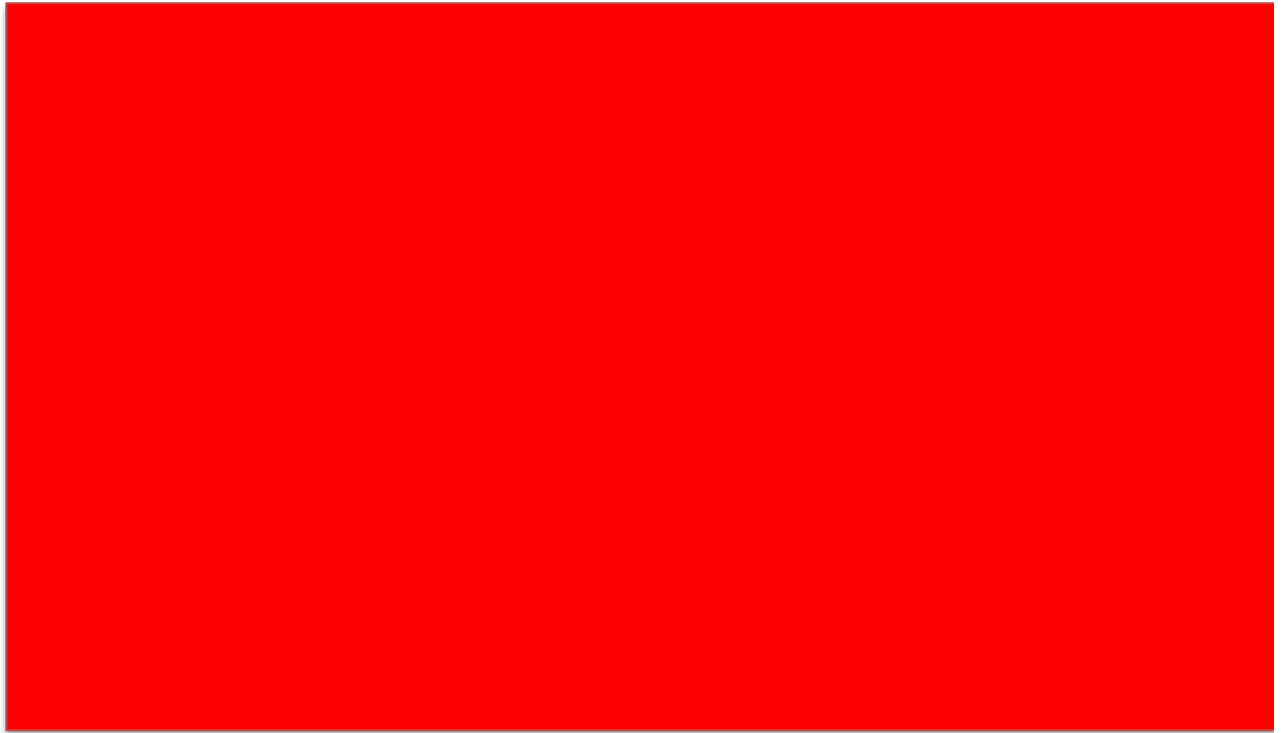




Pav. 6. EORTC QLQ-C30 simptomų skalės įverčio pokytis 27-ąją savaitę lyginant su pradiniu.

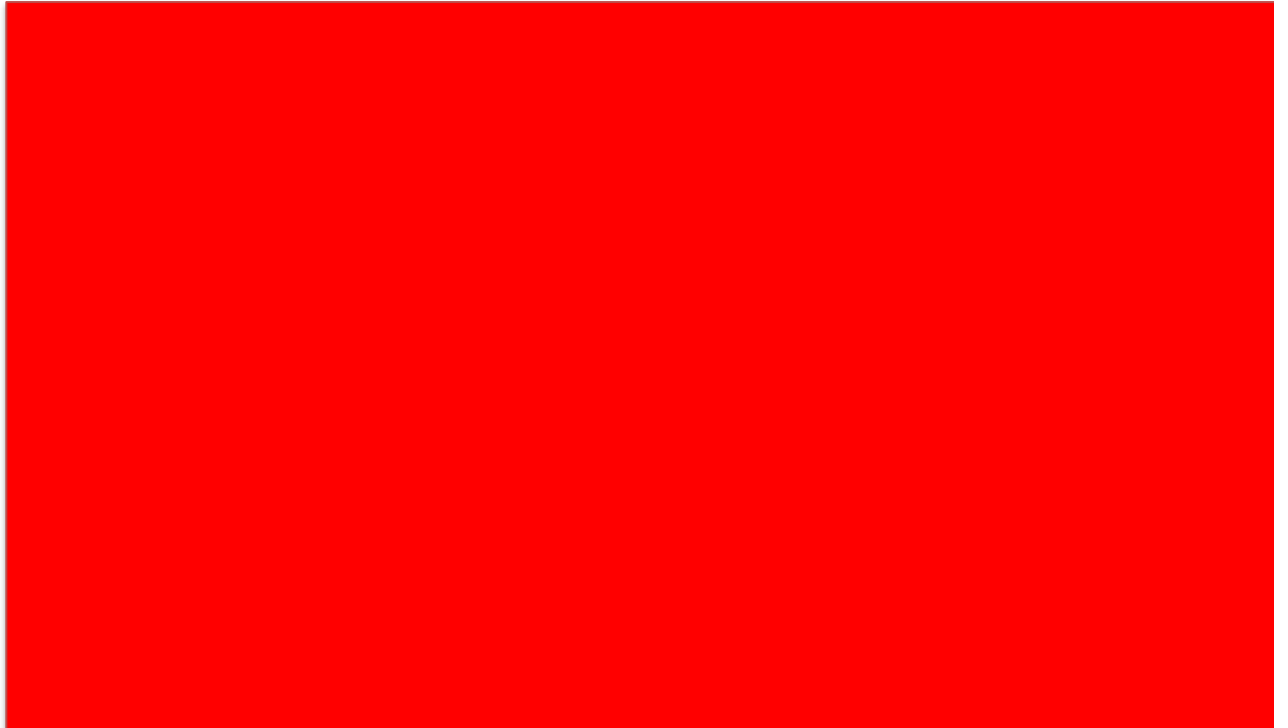


Pav. 7. EORTC QLQ-C30 simptomų skalės įverčio pokytis 36-ąją savaitę lyginant su pradiniu.

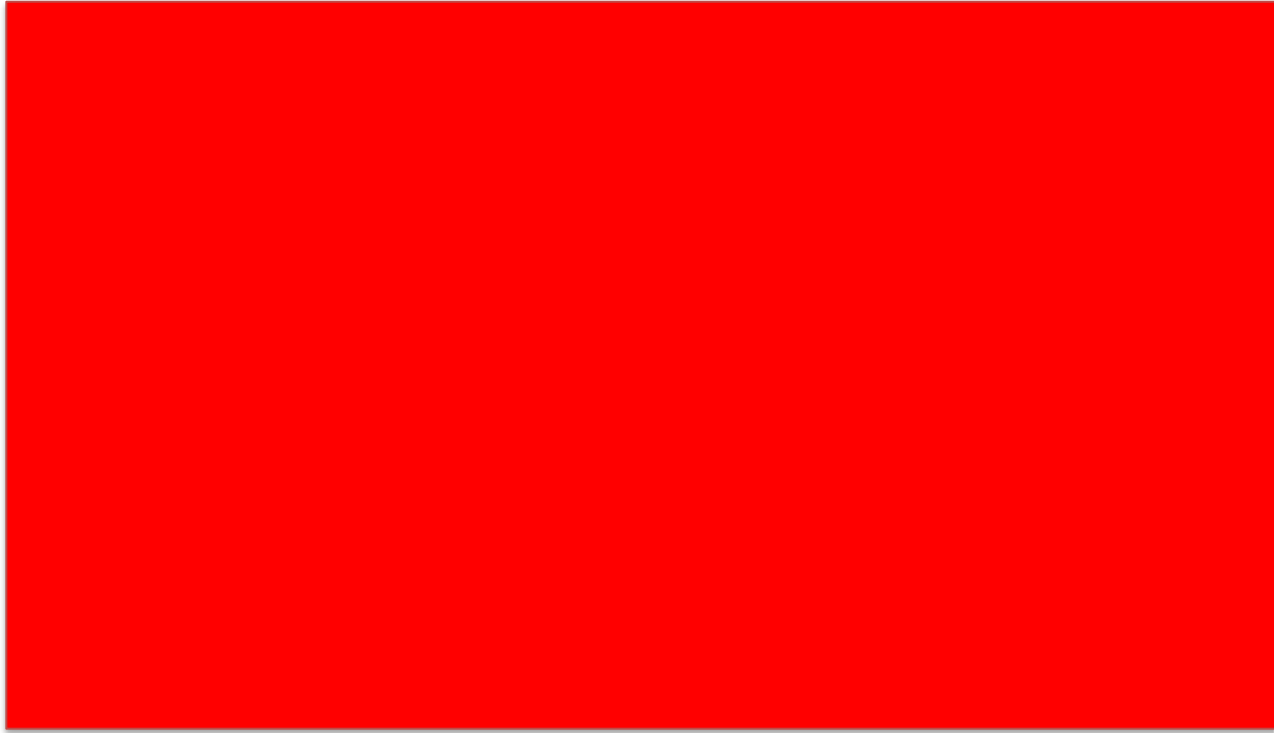


Pav. 8. EORTC QLQ-C30 simptomų skalės įverčio pokytis 45-ąją savaitę lyginant su pradiniu.

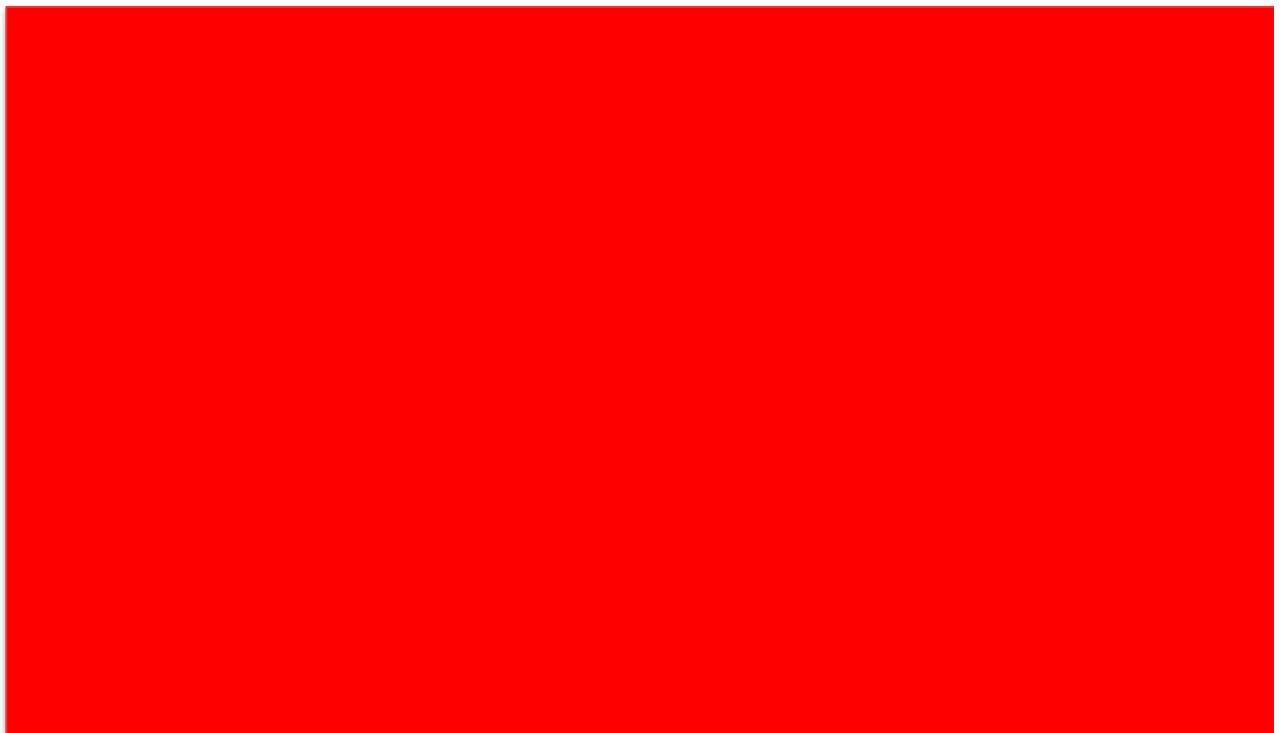
QLQ-LC13 įverčio pokyčiai



Pav. 9. QLO-LC13 įverčio pokyčiai 27-ąją savaitę lyginant su pradiniu



Pav. 10. QLO-LC13 įverčio pokyčiai 36-ąją savaitę lyginant su pradiniu



Pav. 11. QLO-LC13 įverčio pokyčiai 45-ąją savaitę lyginant su pradiniu

Netiesioginiai palyginimai

1. Pembrolizumabo, karboplatinos ir paklitakselio/nab-paklitakselio derinys vs. pembrolizumabo monoterapija plokščialąsteliniam NSLPV, kurio TPS ≥ 50 proc.

Kadangi pembrolizumabo monoterapija kompensuojama suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas metastazavęs nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, pirmaeiliam gydymui ir kurių navikuose PD-L1 raiška naviko proporcijos balas yra ≥ 50 proc., o epidermio augimo faktoriaus receptoriaus raiška naviko mutacijų ar ALK translokacijų nenustatyta, buvo atliktas netiesioginis palyginimas tarp pembrolizumabo monoterapijos ir pembrolizumabo derinio su karboplatina ir paklitakseliu/nab-paklitakseliu šiai pacientų populiacijai, kurių navikai yra plokščialąstelinio histologinio tipo.

Netiesioginio palyginimo tikslas buvo įvertinti gydymo skirtumą tarp pembrolizumabo derinio su derinio su karboplatina ir paklitakseliu/nab-paklitakseliu ir pembrolizumabo monoterapijos pacientams, sergantiems metastazavusiu plokščialąstelinio NSLPV, kurių navikuose PD-L1 raiška naviko proporcijos balais yra ≥ 50 proc.. Palyginimas atliktas remiantis klinikinių tyrimų KEYNOTE-407 ir KEYNOTE-042 atitinkamų pogrupių rezultatais.

Pagrindinė analizė atlikta, vertinant BI ir IBLP rezultatus, o jautrumo analizė – vertinant kryžminiam perėjimui iš kontrolinių grupių koreguotą BI, naudojant rangavimą išsaugantį struktūrinį nesėkmės laiko (angl. *Rank-Preserving Structure Failure Time, RPSFT*) modelį, supaprastintą dviejų etapų išgyvenamumo analizės modelį ir cenzūravimo svorio atvirkštinės tikimybės (angl. *Inverse Probability of Censoring Weighting, IPCW*) modelį.

Netiesioginiam palyginimui naudotos tiriamųjų populiacijos pavaizduotos 6 lentelėje.

Lentelė 6. Netiesioginio palyginimo tiriamųjų populiacijos

Tyrimo protokolo numeris	Gydymo šakos	Atrinkta populiacija
MK-3475-KN407	- Pembrolizumabo derinys ^a - Chemoterapija ^a	TPS ≥ 50 proc.
MK-3475-KN042	- Pembrolizumabas - Chemoterapija ^a	Plokščialąstelinis histologinis tipas ^b TPS ≥ 50 proc.
<p>a: Paklitakselis ir karboplatina KN042 ir nab-paklitakselis ir karboplatina ar paklitakselis ir karboplatina KN407.</p> <p>b: Kadangi į KN407 tyrimą buvo įtraukti tik plokščialąstelinio NSLPV sergantys pacientai, iš KN042 tyrimo taip pat buvo atrinkti tik šį histologinį tipą turintys pacientai.</p>		

Papildomi atmetimo kriterijai:

1. Iš tyrimo KN042 buvo atmesti III stadijos NSLVP sergantys pacientai, kadangi į KN407 tyrimą tokie pacientai įtraukiami nebuvo.
2. Iš tyrimo KN042 buvo atmesti pacientai su negydytomis smegenų metastazėmis, kadangi tokie pacientai nebuvo įtraukiami į KN407 tyrimą.

Netiesioginis palyginimas atliktas, naudojant du būdus:

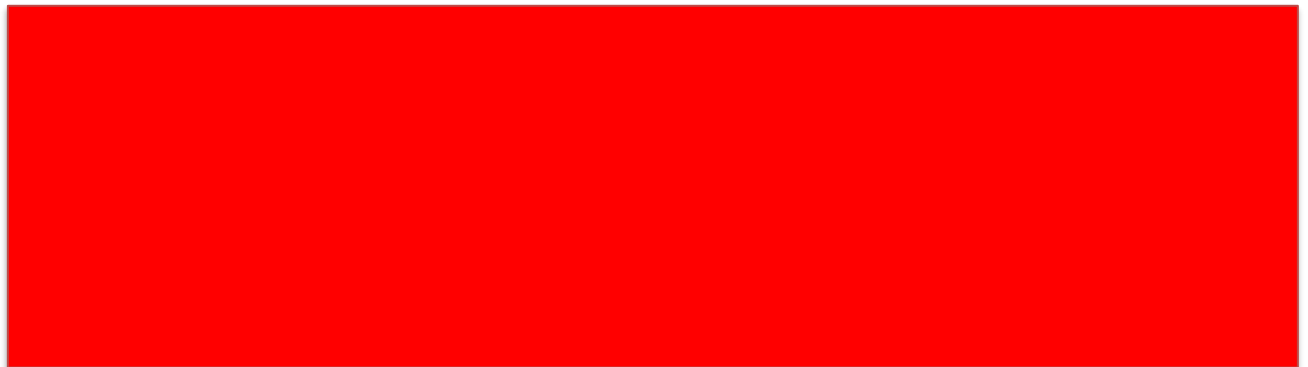
1. *Butcher* metodą, naudojant originalių (nekoreguotų) populiacijų rezultatus;
2. *Butcher* metodą, naudojant koreguotus pagal IPTW rezultatus.

Rezultatai

Bucher metodas, nekoreguotas

Bendrasis išgyvenamumas

Lentelė 7. BI analizės rezultatai (visų randomizuotų pacientų populiacija, TPS ≥50 proc.)



Išgyvenamumas be ligos progreso

Lentelė 8. IBLP – visų randomizuotų pacientų populiacija, nekoreguotas Butcher metodas (be svorio suteikimo)



Butcher metodus, populiacijai koreguotas

Bendrasis išgyvenamumas

Lentelė 9. BI pembrolizumabo derinys vs. pembrolizumabo monoterapija, subalansavus abiejų tyrimų populiacijas

Išgyvenamumas be ligos progreso

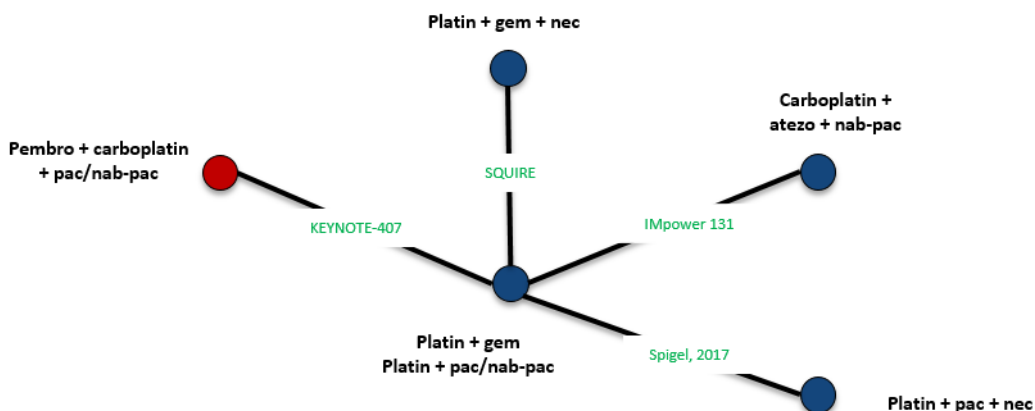
Lentelė 10. IBLP pembrolizumabo derinys vs. pembrolizumabo monoterapija, subalansavus abiejų tyrimų populiacijas



Išvada. Remiantis netiesioginiu palyginimu, pembrolizumabo, karboplatinės ir paklitakselio/nab-paklitakselio derinio veiksmingumas, vertinant pagal įtaką IBLP ir BI, yra neprastesnis kaip ir pembrolizumabo monoterapijos veiksmingumas, gydant pacientus, sergančius metastazavusiu plokščialąstelinium NSLPV, **kurio TPS ≥ 50 proc.**

2. Pembrolizumabo, karboplatinės ir paklitakselio/nab-paklitakselio derinys vs. chemoterapijos deriniai plokščialąsteliniam NSLPV nepriklausomai nuo TPS

Netiesioginiam palyginimui atlikti buvo panaudoti keturi klinikiniai tyrimai, kuriuose buvo vertintas metastazavusio plokščialąstelinio NSLPV (nepriklausomai nuo TPS) gydymo veiksmingumas (20 pav.).



Pav. 20. Į netiesioginį palyginimą įtraukti klinikiniai tyrimai

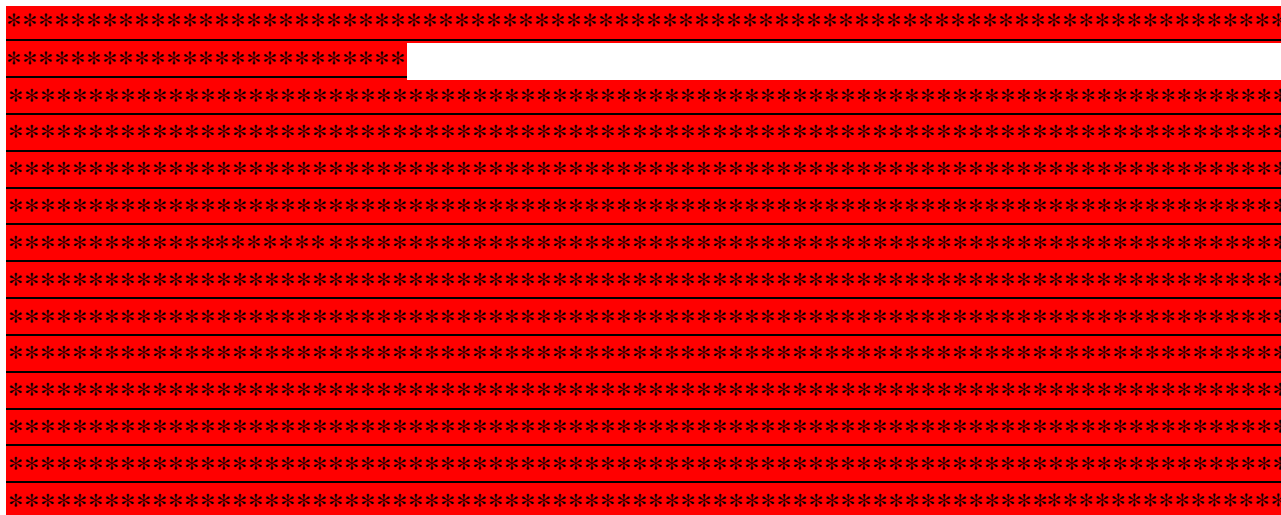
Pagal ESMO gydymo rekomendacijas, deriniai su necitumumabu nėra rekomenduojami, be to, šis vaistas nėra kompensuojamas Lietuvoje, todėl netiesioginis palyginimas su deriniais, į kuriuos įeina necitumumabas nėra aktualus. Karboplatinos, atezolizumabo ir nab-paklitakselio derinys taip pat nėra kompensuojamas šiai pacientų populiacijai Lietuvoje, todėl šis palyginimas taip pat nėra aktualus Lietuvoje.

Pagal pateiktus duomenis tikėtina, kad Lietuvai aktualus palyginimas galėtų būti su referencine visų tyrimų grupe, kurią sudarė platinos preparatų ir gemcitabino derinys arba platinos preparatų ir paklitakselio/ nab-paklitakselio derinys. Tačiau palyginti pembrolizumabo, karboplatinos ir paklitakselio/nab-paklitakselio derinio efektyvumo su minėtais Lietuvai aktualiais preparatais nebuvo įmanoma, nes pagal pateiktus duomenis nebuvo aišku:

- Kokios konkrečios gydymo schemas atitinka platinos preparato ir gemcitabino bei platinos preparato ir paklitakselio/nab-paklitakselio derinius ir kokia dalis pacientų buvo gydyta cisplatina, bet ne karboplatina;
- Kodėl abi šios gydymo schemas netiesioginiame palyginime sujungtos į vieną;
- Kokios buvo pradinės šiais deriniais gydytų pacientų charakteristikos.

Atlikus detalų Paraiškos vertinimą, Pareiškėjo buvo paprašyta patikslinti trūkstamus duomenis ir pateikti išsamų netiesioginį pembrolizumabo, karboplatinos ir paklitakselio/nab-paklitakselio derinio palyginimą bent su viena Lietuvai aktualia standartine (skiriama be papildomų apribojimų) gydymo schema. Pareiškėjas trūkstamų duomenų nepateikė, teikdamas, kad toks palyginimas nėra aktualus (plačiau skyriaus „7. Klinikinio veiksmingumo santrauka“ poskyrio „2. Tyrimų kokybės ir rezultatų pritaikymo Lietuvos praktikai apibendrinimas“ 2 dalyje).

6. Palyginamojo saugumo santrauka



Lentelė 11. Nepageidaujami reiškiniai (NR), pasireiškę bent 5 proc. pacientų bent vienoje grupėje.

Lentelė 12. Su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai, pasireiškę bent 5 proc. pacientų bent vienoje

*****Lentelė 13*****

Lentelė 13. Su gydymu siejamų mirties atvejų priežastys



Pembrolizumabui būdingos imuninės nepageidaujamos reakcijos, įskaitant sunkias ir lemiančias mirtį. Pasireiškus imuninėms nepageidaujamoms reakcijoms, priklausomai nuo jų sunkumų, gali tekti atidėti gydymą pembrolizumabu ar jį nutraukti visam laikui, taip pat gali tekti skirti papildomą gydymą gliukokortikoidais. Skiriant pembrolizumabą, gali pasireikšti imuninis pneumonitas, kolitas, hepatitas, nefritas, imuninės endokrinopatijos, odos nepageidaujamos reakcijos (įskaitant *Stevens-Johnson* sindromą ir toksinę epidermio nekrolizę), uveitas, artritas, miozitas, miokarditas, pankreatitas, Guillain-Barré sindromas, miastenijos sindromas, hemolizinė anemija, sarkoidozė ir encefalitas. Taip pat galimos su infuzija susijusios reakcijos.

7. KLINIKINIO VEIKSMINGUMO SANTRAUKA

1. ESMINĖS PASTABOS IR NEAIŠKUMAI PAREIŠKĖJO PATEIKTIEMS DUOMENIMS

Paraiškoje pateiktas netiesioginis palyginimas, kuriame buvo lygintas pembrolizumabo monoterapijos ir pembrolizumabo, karboplatinos ir paklitakselio/nab-paklitakselio derinio veiksmingumas pacientams, sergantiems metastazavusiu plokščialąstelinio NSLPV, kurių navikuose PD-L1 raiška naviko proporcijos balais yra ≥ 50 proc. Kadangi iš pateiktų duomenų nebuvo aišku, ko siekiama tokiu palyginimu, Pareiškėjo buvo paprašyta patikslinti, koks šio palyginimo tikslas, papildomai nurodant, kaip tai turėtų atsispindėti siūlomojoje kompensuoti indikacijoje/skyrimo sąlygoje.

Pareiškėjas paaikškino, kad Paraiškos rengimo metu pembrolizumabas indikacijai „*Monoterapija KEYTRUDA yra skirta metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (toliau – NSLPV) pirmos eilės gydymui suaugusiems pacientams, kurių navikuose PD-L1 raiška naviko proporcijos balais yra ≥ 50 proc., o EGFR ar ALK naviko mutacijų nenustatyta*” buvo įtrauktas į Rezervinį vaistų sąrašą ir šiuo metu jau yra kompensuojamas. Remiantis paraiškos įrašyti vaistinių preparatą į kompensavimo sąrašus rengimo taisyklėmis, klinikinėje praktikoje taikomas palyginamasis gydymas Lietuvoje apima visus vaistinius preparatus, dėl kurių kompensavimo Lietuvos Respublikoje daugiau kaip prieš 6 mėnesius (skaičiuojant nuo paraiškos pateikimo datos) yra priimtas sprendimas jį kompensuoti ar įrašyti į Rezervinį vaistų sąrašą. Dėl šio taisyklių reikalavimo ir buvo atliktas netiesioginis pembrolizumabo derinio su chemoterapija ir pembrolizumabo monoterapijos efektyvumo palyginimas metastazavusio plokščialąstelinio NSLPV pirmaeiliam gydymui suaugusiems pacientams, kurių navikuose PD-L1 raiška naviko proporcijos balais yra ≥ 50 proc..

Pareiškėjo nuomone, tai neturėtų atsispindėti siūlomojoje kompensuoti indikacijoje/skyrimo sąlygoje – pembrolizumabas derinyje su karboplatina ir paklitakseliu arba nab-paklitakseliu yra skirtas metastazavusio plokščialąstelinio NSLPV pirmaeiliam gydymui suaugusiems nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos naviko proporcijos balais. Pacientams, kurių navikuose PD-L1 raiška naviko proporcijos balais yra ≥ 50 proc., gali būti skiriamas tiek pembrolizumabas derinyje su karboplatina ir paklitakseliu/ nab-paklitakseliu, tiek ir pembrolizumabo monoterapija. Tai patvirtina ir 2019 m. ESMO rekomendacijos. Pilną pembrolizumabo derinio su karboplatina ir paklitakseliu/nab-paklitakseliu indikaciją metastazavusio plokščialąstelinio NSLPV pirmaeiliam gydymui patvirtino visa eilė sveikatos technologijų vertinimo agentūrų – NICE, G-BA, FDA. Pareiškėjas mano, kad pilna indikacija suteikia papildomą pasirinkimą gydytojams parenkant labiausiai priimtina gydymą pacientui.

2. TYRIMŲ KOKYBĖS IR REZULTATŲ PRITAIKYMO LIETUVOS PRAKTIKAI APIBENDRINIMAS

Klinikinio tyrimo metodikos ir rezultatų apžvalga

Randomizuotame, dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame 3 fazės klinikiniam tyrime KEYNOTE-407 buvo lygintas pembrolizumabo ir placebo veiksmingumas ir saugumas suaugusiems pacientams, sergantiems anksčiau negydytu metastazavusiu plokščialąstelinio NSLPV pirmus keturis gydymo kursus kartu skiriant karboplatiną ir paklitakselį arba nab-paklitakselį. Veiksmingumas buvo vertintas pagal įtaką bendrajam BI ir IBLP. Po 7,8 mėnesių stebėjimo medianos, pagal antrosios tarpinės analizės duomenis, BI mediana pembrolizumabo derinio grupėje buvo **15,9** mėnesiai (95 proc. PI 13,2 – nepasiektas), o placebo derinio grupėje **11,3** mėnesiai (95 proc. PI 9,5 – 14,5), mirties RS **0,64** (95 proc. PI 0,49-0,85), $p < 0,001$. IBLP mediana pembrolizumabo derinio grupėje buvo **6,4** mėnesiai (95 proc. PI 6,2-8,3), o placebo derinio – **4,8** mėnesiai (95 proc. PI 4,3-5,7), RS **0,56** (95 proc. PI 0,45-0,7), $p < 0,001$.

Į klinikinį tyrimą KEYNOTE-407 tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kuriems diagnozuotos simptominės CNS metastazės, nors plokščialąsteliniam NSLPV būdingos CNS metastazės.

Atlikus detalų Paraiškos vertinimą Pareiškėjo buvo paprašyta nurodyti, kokiai pacientų, sergančių plokščialąstelinio NSLPV populiacijos daliai, yra nustatomos simptominės CNS metastazės, t.y. duomenis ne iš klinikinio tyrimo, bet apibendrintus epidemiologinius duomenis. Pagal Pareiškėjo pateiktus duomenis metastazavusiu plokščialąstelinio NSLPV sergantiems pacientams metastazės galvos smegenyse nustatomos 2,35 – 4,89 proc. atvejų. Tai santykinai nedidelė sergančiųjų dalis.

Pagal tyrimo metodiką buvo galimas pacientų kryžminis perėjimas į pembrolizumabo derinio grupę iš placebo derinio grupę. Iš placebo derinio grupės po ligos progreso į pembrolizumabo derinio grupę perėjo 75 pacientai ir dar 14 pacientai po ligos progreso buvo gydyti PD-1 ar PD-L1 inhibitoriais, taigi efektyvus kryžminio perėjimo dažnis buvo 31,7 proc. visų randomizuotų placebo derinio grupės pacientų populiacijos. Taigi, žinant, kad pembrolizumabo derinys įrodė pranašumą prieš placebo derinį, esant kryžminiam perėjimui, tikrasis skirtumas tarp grupių gali būti ir didesnis, nors tai įvertinti yra sudėtinga.

Svarbiausi klinikinio tyrimo pritaikomumo Lietuvos klinikinėje praktikoje aspektai

1. Pagal siūlomą kompensuoti indikaciją „*derinyje su karboplatina ir paklitakseliu arba nab-paklitakseliu skirta metastazavusio plokščialąstelinio NSLPV pirmaeiliam gydymui suaugusiesiems*“ pembrolizumabas gali būti skiriamas ir su nab-paklitakseliu. Nab-paklitakselis nėra kompensuojamas Lietuvoje, todėl, Tarnyba pasiūlė Pareiškėjui taikyti skyrimo sąlygą, nurodant, kad pembrolizumabas galėtų būti kompensuojamas tik derinyje su karboplatina ir paklitakseliu („*derinyje su karboplatina ir paklitakseliu skirta metastazavusio plokščialąstelinio NSLPV pirmaeiliam gydymui suaugusiesiems*“). Tokią skyrimo sąlygą pagrindžia ir atlikta pogrupių analizė, pagal kurią buvo nustatyta, kad pembrolizumabo, karboplatinės ir paklitakselio derinio palyginamasis efektyvumas, vertinant pagal BI ir IBLP, yra didesnis nei karboplatinės ir paklitakselio derinio panašiai kaip ir bendrojoje klinikinio tyrimo KEYNOTE-407 imtyje (Pav. 9 ir Pav. 10). Taip būtų išvengiama nesusipratimų, kad nab-paklitakselis irgi yra kompensuojamas.

Pareiškėjas su tokia skyrimo sąlyga nesutiko, nurodydamas, kad „KEYNOTE-407 klinikinio tyrimo imtis ir statistinė galia buvo paremta visais į tyrimą įtrauktais pacientais, t.y. gydytais tiek paklitakseliu, tiek ir nab-paklitakseliu. Šia imtimi pagrįsti ir tyrimo rezultatai“, be to, „ateityje į kompensuojamų vaistų sąrašus įtraukus nab-paklitakselį, nereikės iš naujo pateikinti paraiškos“.

Tarnyba atkreipia dėmesį, kad pagal pilną pasiūlytą skyrimo sąlygą („*derinyje su karboplatina ir paklitakseliu arba nab-paklitakseliu skirta metastazavusio plokščialąstelinio NSLPV pirmaeiliam gydymui suaugusiesiems*“) gydymas kompensuojamuoju nab-paklitakseliu nėra užtikrinamas, tačiau nab-paklitakselis galėtų būti įsigijamas pacientų arba ligoninių lėšomis.

2. Klinikiniame tyrime KEYNOTE-407 pembrolizumabo, karboplatinės ir paklitakselio/nab-paklitakselio derinys buvo lygintas su placebo, karboplatinės ir paklitakselio/nab-paklitakselio. Tyrimo populiaciją sudarė metastazavusiu plokščialąstelinio NSLPV sergantys pacientai, kurie anksčiau nebuvo gydyti dėl šios būklės. Lietuvoje tokie pacientai gali būti gydomas cisplatinės ir vinorelbinu; cisplatinė ir gemcitabinu; cisplatinė ir docetakseliu; cisplatinė ir paklitakseliu; vinorelbinu; gemcitabinu; docetakseliu; pembrolizumabo monoterapija (jei TPS \geq 50 proc.). Tuo tarpu, karboplatinės vaistiniai preparatai gali būti **skiriami tik su apribojimu kaip alternatyva cisplatinai, jei dėl gretutinių ligų ar paciento būklės negalima lašinti daug skysčių arba negalima skirti cisplatinės dėl nefrotoksinio, neurotoksinio ar ototoksinio poveikio**. Taigi, karboplatinės ir paklitakselio derinys Lietuvoje nėra standartinis gydymo pasirinkimas pacientams, sergantiems metastazavusiu plokščialąstelinio NSLPV. Pembrolizumabo, karboplatinės ir paklitakselio/nab-paklitakselio derinio klinikiniam veiksmingumui pagrįsti reikalingas tiesioginis/netiesioginis palyginimas su bent vienu iš standartinių chemoterapijos derinių, taikomų Lietuvoje be specifinių apribojimų. Pareiškėjas tokio palyginimo nėra pateikęs, tačiau teigia, kad skirtingų

chemoterapijos schemų veiksmingumas iš esmės nesiskiria, todėl galima tikėtis, kad pembrolizumabo, karboplatinės ir paklitakselio/nab-paklitakselio derinys bus panašiai pranašesnis už kitas Lietuvoje taikomas standartines chemoterapijos schemas kaip yra pranašesnis už karboplatinės ir paklitakselio/nab-paklitakselio derinį pagal KEYNOTE-407 tyrimo rezultatus. Toks teiginys turėtų būti pagrįstas netiesioginiu palyginimu, pati prielaida nors ir atrodo logiška, tačiau nėra pakankama klinikiniam veiksmingumui pagrįsti. Tai nurodyta Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo 2 priedo 5.2 punkte „nesant duomenų apie tiesioginį siūlomo kompensuoti vaistinio preparato palyginimą su įprastoje klinikinėje praktikoje taikomu kompensuojamojo palyginamojo vaistinio preparato gydymu, pareiškėjas turi pateikti sveikatos technologijai, susijusiai su vaistiniu preparatu, vertinti SLA būdu atrinktus duomenis ir jų pagrindu atliktą netiesioginį vaistinių preparatų palyginimą bei aiškiai apibūdinti netiesioginio vaistinių preparatų palyginimo metodiką (-as)“.

Atlikus detalų Paraiškos vertinimą, Pareiškėjo buvo paprašyta patikslinti trūkstamus duomenis ir pateikti netiesioginį pembrolizumabo, karboplatinės ir paklitakselio/nab-paklitakselio derinio palyginimą bent su viena Lietuvai aktualia standartine (skiriama be papildomų apribojimų) gydymo schema.

Atsakydamas į Tarnybos prašymą, Pareiškėjas nesutiko su teiginiu, kad „karboplatinės ir paklitakselio derinys Lietuvoje nėra standartinis pirmos eilės gydymo pasirinkimas pacientams, sergantiems metastazavusiu plokščialąstelinio NSLPV“. Pareiškėjas pažymėjo, kad „teiginys paremtas 2014 m. patvirtintu Plaučių vėžio ambulatorinio gydymo, kurio išlaidos kompensuojamos iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, tvarkos aprašu, kuriame metastazavusio plokščialąstelinio NSLPV gydymas net nėra nurodytas. Dėl šios priežasties Paraiškoje nagrinėjamos ligos referencinėmis gydymo gairėmis laikome Europos medicininės onkologijos draugijos (ESMO) 2019 m. rekomendacijas metastazavusio plokščialąstelinio NSLPV I-os eilės gydymui“.

Tarnyba sutinka, kad klinikiniam tyrime KEYNOTE-407 naudotas palyginamasis gydymas (karboplatinės ir paklitakselio/nab-paklitakselio derinys) yra vienas iš standartinių gydymo alternatyvų pagal ESMO metastazavusio NSLPV gydymo gaires (Pav. 1). Nepaisant to, Tarnyba pažymi, kad Lietuvoje, kai plaučių vėžio gydymo išlaidos kompensuojamos iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, vadovaujamosi Plaučių vėžio ambulatorinio gydymo, kurio išlaidos kompensuojamos iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, tvarkos aprašu (14). Pagal minėto aprašo 1 punktą „Plaučių vėžio ambulatorinio gydymo, kurio išlaidos kompensuojamos iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, tvarkos aprašas (toliau – Aprašas) nustato plaučių piktybinių navikų (nesmulkiųjų ir smulkiųjų ląstelių), pagal Tarptautinę statistinę ligų ir sveikatos problemų klasifikaciją TLK-10 žymimų kodu C34 (toliau – plaučių vėžys), diagnozavimo, ambulatorinio gydymo kompensuojamaisiais vaistais, gydymo efektyvumo vertinimo ir stebėjimo tvarką.“ Atkreipiame dėmesį, kad plokščialąstelinis NSLPV yra NSLPV potipis, kuris pagal Tarptautinę statistinę ligų ir sveikatos problemų klasifikaciją TLK-10 yra žymimas kodu C34, todėl minėtu tvarkos aprašu turi būti vadovaujamosi ir diagnozuojant bei kompensuojamaisiais vaistais gydant plokščialąstelinį NSLPV.

Minėtame tvarkos apraše nurodyta, kad gydant lokaliai išplitusį ar metastazavusį nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį (taigi, ir plokščialąstelinį), „karboplatinės vaistiniai preparatai, turintys nesmulkiąsteliniam plaučių vėžiui gydyti registruotą indikaciją, gali būti skiriami kaip alternatyva cisplatinai pagal Aprašo 14.1–14.6 ir 14.9 punktuose nurodytas gydymo schemas, jei dėl gretutinių ligų ar paciento būklės negalima lašinti daug skysčių arba negalima skirti cisplatinos dėl nefrotoksinio, neurotoksinio ar ototoksinio poveikio“. Vadovaujantis Paraiškos įrašyti vaistinių preparatų į kompensavimo sąrašus rengimo taisyklių 74 punktą turi būti aprašyti visi galimi alternatyvūs palyginamieji vaistiniai preparatai ar procedūros, kurie yra kompensuojami Lietuvos Respublikoje arba kitaip apmokami PSDF biudžeto lėšomis atsižvelgiant į siūlomo kompensuoti

gydymo eiliškumą (arba kelis įmanomus eiliškumo variantus, kai tai aktualu), ligai gydyti. Derinių su karboplatina eiliškumas kitoks nei siūlomo kompensuoti pembrolizumabo, karboplatinės ir paklitakselio/nab-paklitakselio derinio – deriniai su karboplatina gali būti skiriami jei dėl gretutinių ligų ar paciento būklės negalima lašinti daug skysčių arba negalima skirti cisplatinės dėl nefrotoksinių, neurotoksinių ar ototoksinių poveikių, t.y. ne visiems metastazavusių plokščialąstelinio NSLPV sergantiems suaugusiems pacientams pirmaeiliam gydymui, o tik atitinkantiems minėtas sąlygas, tuo tarpu pembrolizumabo, karboplatinės ir paklitakselio/nab-paklitakselio derinį siūloma kompensuoti visiems metastazavusių plokščialąstelinio NSLPV sergantiems suaugusiems pacientams pirmaeiliam gydymui. Atsižvelgiant į tai, Tarnybos prašymas pateikti netiesioginį palyginimą su bent viena iš standartinių (o ne alternatyvių) gydymo schemų buvo pagrįstas.

Visgi, Pareiškėjas tokio palyginimo nepateikė bei neatsakė į su pateiktu netiesioginiu palyginimu susijusius klausimus, todėl Tarnyba negali visavertiškai įvertinti pembrolizumabo, karboplatinės ir paklitakselio/nab-paklitakselio derinio klinikinio veiksmingumo Lietuvos klinikinėje praktikoje. Pagal pateiktus duomenis lieka neaišku, ar pembrolizumabo, karboplatinės ir paklitakselio/nab-paklitakselio derinio klinikinis veiksmingumas, gydant metastazavusį plokščialąstelinį NSLPV, yra didesnis, neprastesnis ar prastesnis nei šiuo metu skiriamų vaistinių preparatų derinių, nurodytų tvarkos aprašo 14.1 – 14.10 punktuose, kadangi nebuvo pateikta tiesioginio ar netiesioginio palyginimo su minėtuose punktuose nurodytais deriniais.

Pokyčiai medicininiams paslaugoms ir/ar pacientams, susiję su pembrolizumabo įdiegimu į klinikinę praktiką

Pacientai gydomi pembrolizumabu iki ligos progresavimo arba nebepriimtino toksinio poveikio atsiradimo. Tuo tarpu kitas šiuo metu Lietuvoje taikomas gydymas skiriamas 4-6 kursus. Pembrolizumabas leidžiamas į veną per 30 minučių kas 3 savaites, todėl pacientai turės lankytis reguliariai gydymo įstaigoje, kol bus tęsiamas gydymas pembrolizumabu.

Svarbiausi saugumo aspektai

Pembrolizumabas gali sukelti imunines nepageidaujamas reakcijas (tokias kaip imuninis pneumonitas, kolitas, hepatitas, nefritas, imuninės endokrinopatijos, odos nepageidaujamos reakcijos (įskaitant Stevens-Johnson sindromą ir toksinę epidermio nekrolizę), uveitas, artritas, miozitas, miokarditas, pankreatitas, Guillain-Barré sindromas, miastenijos sindromas, hemolizinė anemija, sarkoidozė, encefalitas), dėl kurių gydymą pembrolizumabu gali tekti atidėti ar visiškai nutraukti. Tokios nepageidaujamos reakcijos pasireiškia ypač retai.

8. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Užpildytą klausimyną pateikė Pagalbos onkologiniams ligoniams asociacija (POLA) (priedas Nr. 4)

9. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Užpildytus klausimynus pateikė Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija (priedas Nr. 5) ir Lietuvos pulmonologų draugija (priedas Nr. 6)

10. FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO APIBENDRINIMAS

Pateikta ekonominė analizė, kurioje pembrolizumabas derinyje su karboplatina ir paklitakseliu lyginamas su:

- Chemoterapija (chemoterapijos grupei modelyje yra skiriamas karboplatinis ir paklitakselio derinys arba cisplatinis ir paklitakselio derinys, tačiau atkreipiamas dėmesys, kad klinikiniai duomenys paimti iš klinikinio tyrimo KEYNOTE-407, kur pembrolizumabo derinys buvo lyginamas tik su karboplatina ir paklitakseliu).
- Pembrolizumabo monoterapija (pacientams kurių PD-L1 raiška yra daugiau nei 50 proc., pembrolizumabo derinys (karboplatinis ir paklitakselio) buvo palygintas su pembrolizumabo monoterapija)

Analizės perspektyva

Analizė atlikta iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo (PSDF) perspektyvos, atitinka paraiškos rengimo taisyklių reikalavimus. Buvo naudojama 20 metų laiko perspektyva.

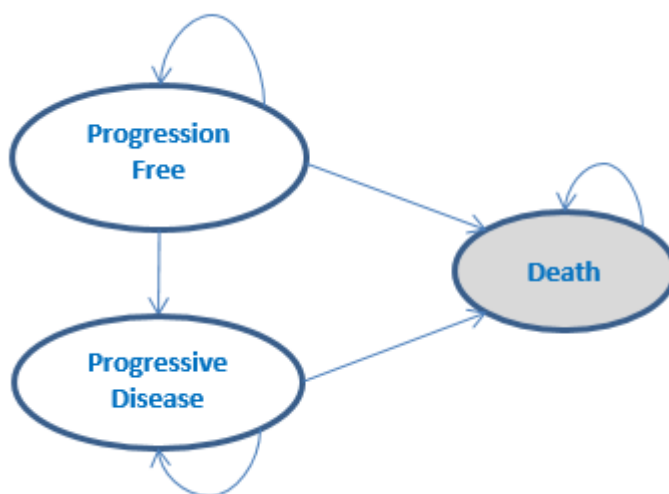
Kaštai ir nauda buvo diskontuoti naudojant 5 proc. metinį diskontavimo koeficientą.

Modeliavimas

Modelis naudojamas kiekvienos gydymo alternatyvos sveikatos rezultatams ir išlaidoms nustatytoje pacientų populiacijoje įvertinti.

Modelyje yra trys tarpusavyje nesuderinamos sveikatos būklės (Pav. 21):

- Būklė be ligos progresavimo būklė yra pradinė sveikatos būklė ir apibrėžiama kaip laikas nuo gydymo pradžios iki ligos progresavimo ar mirties (priklausomai nuo to, kas įvyks anksčiau);
- Progresuojančios ligos būklė, kuri apima laiką po pirmojo ligos progresavimo iki mirties;
- Mirties būklė.



Pav. 21. Modelyje taikomos sveikatos būklės

Modelyje pasirinkta ciklo trukmė – viena savaitė. Šališkumui sušvelninti buvo taikoma pusės ciklo pataisa.

Analizėje progresavimas apibrėžiamas pagal nepriklausoma centrinė peržiūra (angl. *blinded independent central review*, BICR) vertinimą remiantis (RECIST) V1.1 kriterijais.

Modeliavimo pradžioje kiekvienos kohortos pacientai yra būklėje be ligos progresavimo. Kiekvieno ciklo pabaigoje pacientai, esantys būklėje be ligos progresavimo būsenoje, gali likti joje arba pereiti į progresavusios ligos būklę arba mirti. Pacientai esantys progresavusios ligos būklėje, kiekvieno kito

ciklo pabaigoje gali likti joje arba mirti. Pacientai patekę į progresavusios ligos būklę negali grįžti į būklę iki ligos progresavimo.

Analizėje taikomas dalinio išgyvenamumo modelis (angl. *partitioned survival model*, PSM), kurio metu bendrojo išgyvenamumo (BI) laikas yra padalinamas į išgyvenamumą be ligos progresavimo (IBLP) ir išgyvenamumą po ligos progresavimo (IBLP ir BI buvo pagrindinės vertinamosios baigtys klinikiniam tyrimo KN407).

Kiekvienai sveikatos būklei per kiekvieną laikotarpį priskiriamas konkretus išlaidų ir sukuriama naudos kiekis, skaičiuojant patiriamas išlaidas ir generuojamus kokybiškus gyvenimo metus (angl. *Quality adjusted life years*, QALYs) per tam tikrą laikotarpį.

Analizėje taikoma prielaida, kad pembrolizumabo derinio grupėje pacientai gali būti gydomi iki ligos progresavimo arba ne ilgiau kaip 2 metus (atitinkantys didžiausią 35 ciklų protokolą) pembrolizumabu ir 4 ciklais su chemoterapija, atitinkančia KN407 protokolą.

Kadangi KN407 pacientams po gydymo nutraukimo galėjo būti taikomas tolesnis onkologinis gydymas, šių gydymo būdų išlaidos buvo įtrauktos į analizę, atsižvelgiant į pacientų, kurie juos vartojo nutraukus gydymą nuo KN407, dalį, o gydymas buvo koreguojamas pagal Lietuvos vaistų kompensavimo sąrašą.

Siekiant tiksliau užfiksuoti pembrolizumabo derinio poveikį gyvenimo kokybei, įprastinio atvejo analizėje gyvenimo kokybė buvo vertinama pagal laiką iki mirties. Buvo atsižvelgiama į keturias laiko iki mirties kategorijas: mažiau nei 30 dienų, nuo 30 iki 180 dienų, 180–360 dienų ir daugiau nei 360 dienų.

Ekonominėje analizėje naudojami klinikiniai įrodymai

Klinikiniam efektyvumui pagrįsti lyginant pembrolizumabo derinį su chemoterapija buvo naudojami klinikinio tyrimo KN407 išgyvenamumo be ligos progresavimo (IBLP) bei bendro išgyvenamumo (BI) duomenys bei jų ekstrapoliacijos.

Taip pat, remiantis netiesioginiu palyginimu, buvo pateiktas pembrolizumabo derinio palyginimas su pembrolizumabo monoterapija (kai PD-L1 raiška ≥ 50 proc.). Šiai analizei atlikti buvo naudotas netiesioginis palyginimas, kuriame pembrolizumabo, karboplatinos ir paklitakselio/ nab-paklitakselio derinio veiksmingumas, vertinant pagal IBLP ir BI, buvo panašus kaip ir pembrolizumabo monoterapijos veiksmingumą.

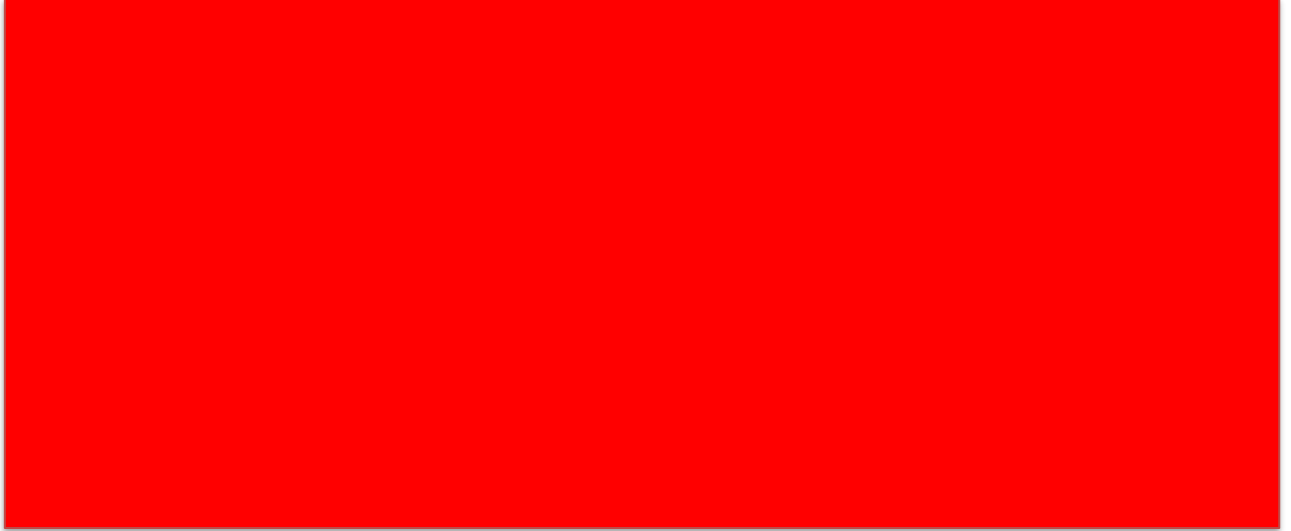
Gydymo laiko (angl. *time on treatment*) duomenys buvo modeliuojami pagal klinikinuose tyrimuose nustatytas *Kaplan-Meier* (KM) kreives. IBLP ir BI duomenų ekstrapoliacijoms buvo vertinti šie parametriniai modeliai: *Weibull*, *eksponential*, *log-normal*, *log-logistic*, *Gompertz* ir *generalized gamma*. Siekiant atrinkti tinkamiausius parametrinius modelius įprastinio atvejo analizėms, buvo naudojamas pagrindimas Akaike informacijos kriterijumi (angl. *Akaike information criterion*, AIC) ir Bajeso informacijos kriterijumi (angl. *Bayesian information criterion*, BIC), taip pat buvo taikomas vizualinis vertinimas (angl. *visual fit*).

Gydymo trukmė

Klinikinio tyrimo KN407 metu abiejų tiriamųjų grupių pacientai, galėjo nutraukti gydymą bet kuriuo metu dėl nepageidaujamų reiškinių, ligos progresavimo, gretutinės ligos, protokolo nesilaikymo tyrėjo ar paciento pageidavimų. Ligos progresavimo atveju pacientai galėjo tęsti gydymą pembrolizumabu po ligos progresavimo, jei, tyrėjo nuomone, pacientas gavo naudos iš gydymo.

Taigi, paciento duomenys, atitinkantys faktinį gydymo laiką, buvo analizuojami siekiant geriau užfiksuoti gydymo išlaidas.

Kadangi stebėjimo laikotarpio pabaigoje nė vienas pacientas nebuvo gydomas pembrolizumabo deriniu, ar chemoterapija palyginamojoje grupėje, gydymo trukmė buvo modeliuojama pagal KM duomenis (paveikslas 22). Atsižvelgiant į duomenų brandą, Tarnyba pritaria KM duomenų taikymui ekonominėje analizėje.



Pav. 22. Gydymo trukmė stebėta KN407 klinikiniame tyrime.

Vertinant gydymo pembrolizumabo monoterapija trukmę (pacientų, kurių PD- L1 raiška ≥ 50 proc.), buvo naudojami apibendrinti klinikinių tyrimų KN024 ir KN042 duomenys. Pareiškėjas teigdamas, kad pacientų stebėjimo trukmė buvo ilgesnė nei faktinė gydymo trukmė, naudojo šiuos klinikinių tyrimų duomenis gydymo trukmės vertinimui lyginant pembrolizumabo derinį su pembrolizumabo monoterapija, netaikant parametrinės ekstrapoliacijos. Tarnyba sutinka su šių duomenų naudojimo pagrįstumu.



Pav. 23. Gydymo trukmė stebėta klinikiniuose tyrimuose KN024/KN042 (PD-L1 raiška ≥ 50 proc.)

IBLP duomenys

Klinikiniame tyrime KN407 metu pirmasis radiologinis naviko atsako įvertinimas buvo atliktas 6 savaitę, kas, pareiškėjo teigimu, galimai lėmė staigesnį IBLP kreivės kritimą ir apsunkina parametrinės kreivės pritaikymą KM duomenims. Pareiškėjas pateikė *Chow* testų rezultatus ir apskaičiuotas kumuliacines rizikos funkcijas (angl. *hazard functions*), šie duomenys rodo, kad po 6 klinikinio tyrimo savaitės IBLP pavojingumo funkcijos nuolydis toliau iš esmės pasikeičia, todėl atliekant 1 įprastinio atvejo analizę iki 27 savaitės buvo naudojami klinikinio tyrimo KM duomenys pembrolizumabo derinio ir chemoterapijos grupėse, po to – parametrinės funkcijos.

Pagal vidutines AIC ir BIC vertes *Weibull* parametrinė funkcija buvo įvertinta kaip geriausiai tinkanti IBLP ekstrapoliacijai abiejose tiriamosiose grupėse (24 – 27 paveikslai). Ši funkcija taikoma įprastinio atvejo analizėse.



Pav. 24. Pembrolizumabo derinio IBLP KM duomenys (iki 27 savaitės) po to ekstrapoliuojant duomenis pagal parametrinę funkciją (BICR: blinded independent central review; KM: Kaplan-Meier; PFS: progression-free survival)



Pav. 25. Chemoterapijos IBLP KM duomenys (iki 27 savaitės) po to ekstrapoliuojant duomenis pagal parametrinę funkciją (BICR: blinded independent central review; KM: Kaplan-Meier; PFS: progression-free survival)



Pav. 26. Pareiškėjo įprastinio atvejo analizėje naudoti pembrolizumabo derinio IBLP KM duomenys (iki 27 savaitės) po to ekstrapoliuojant duomenis pagal parametrinę funkciją (BICR: blinded independent central review; KM: Kaplan-Meier; PFS: progression-free survival)



Pav. 27. Pareiškėjo įprastinio atvejo analizėje naudoti chemoterapijos IBLP KM duomenys (iki 27 savaitės) po to ekstrapoliuojant duomenis pagal parametrinę funkciją (BICR: blinded independent central review; KM: Kaplan-Meier; PFS: progression-free survival)

Pacientų populiacijai, kurių PD-L1 raiška ≥ 50 proc. buvo taikoma tokia pati duomenų ekstrapoliacija (iki 27 savaitės naudojami KM duomenys, o vėliau taikomos parametrinės funkcijos).

Nors *Weibull* funkciją ne visada parodė mažiausią AIC ir BIC reikšmę, šių įverčių dydžio skirtumai, palyginti su kitų funkcijų AIC ir BIC vertėmis buvo gana maži, o vizualinis ekstrapoliuotų kreivių patikrinimas pademonstravo, kad *Weibull* yra tinkama funkcija. Be to geresnius AIC ir BIC rezultatus

pademonstravusios funkcijos lėmė optimistiškesnius nei klinikiniam stebėjimui IBLP rezultatus, todėl Tarnyba sutinka, kad *Weibull* funkcijos naudojimas IBLP ekstrapoliacijai yra tinkamas.

BI duomenys

Pembrolizumabo derinio ir chemoterapijos grupių visos populiacijos (angl. *intention to treat*) BI KM kreivės parodytos 9 paveiksle. Pareiškėjo teigimu ankstesnė ekonominio efektyvumo analizė, kurioje buvo įvertintas pembrolizumabo derinys metastazavusio NSLPV, remiantis tarpiniais KN407 analizės duomenimis, parodė, kad tinkamiausios parametrų funkcijos pervertino BI medianą bei parodė didesnę mirtingumo riziką vėlyvajame laikotarpyje nei buvo stebėta. Dėl to pateiktoje analizėje buvo taikomi du metodai:

- Klinikinio tyrimo BI KM duomenys iki 90 savaitės ir po to koreguota SEER metodu pagrįsta metinė mirties rizika (angl. *adjusted SEER-based annual mortality risks*);
- Parametrinė ekstrapoliacija.



Pav. 28. Pembrolizumabo derinio ir chemoterapijos BI KM duomenys iš klinikinio tyrimo KN407.

BI įprastinio atvejo modeliavimo metodas (BI KM duomenys iki 90 savaitės ir po to koreguota SEER metodu pagrįsta metinė mirties rizika)

Šioje analizėje įprastinių atvejų modeliavimui BI išgyvenamumo duomenys iki 90 savaitės buvo paimti iš klinikinio tyrimo KN407, o po to taikyta koreguota SEER metodu pagrįsta metinė mirties rizika (angl. *adjusted SEER-based annual mortality risks*).

Visos tiriamosios populiacijos pembrolizumabo derinio grupėje 2 lentelėje nurodyta mirtingumo rizika klinikinio tyrimo KN407 1 ir 2 metais (iki 90 savaitės), palyginti su chemoterapijos grupe ir atitinkama santykinė rizika. Pareiškėjo nustatyta santykinė rizika 53- 90 savaitę buvo 0,96 (95% pasikliautinas intervalas [PI] 0,71- 1,31), o tai galimai rodo, kad mirtingumo rizika per šį laikotarpį tarp tiriamųjų grupių nesiskyrė. Pareiškėjo vertinimu, tai skiriasi nuo 1-ųjų metų laikotarpio duomenų, kai pastebėtas statistškai reikšmingas mirtingumo rizikos sumažėjimas vartojant pembrolizumabo derinį su chemoterapija (RS =0,70, 95% PI 0,57-0,85). Todėl, grindžiant šiais rezultatais, pareiškėjas įprastinio atvejo analizėje taikė prielaidą, kad metinė mirtingumo rizika rizika po 90 savaičių bus 7,8 proc. ir tarp pembrolizumabo derinio ir chemoterapijos grupių nesiskirs. Modeliuoti BI duomenys pateikiami 10-ame paveiksle.

Tarnyba atkreipia dėmesį, kad taikant šį modeliavimo metodą, sveikatai sukuriama naudą skirtumai yra stebimi tik iki 90 savaičių, o atsižvelgiant į tai, kad modelyje yra numatyta galimybė chemoterapijos grupės pacientams, ligai progresavus, gauti gydymą atezolizumabu ar nivolumabu, galimai yra nuvertinami šių vėlesnių eilių gydymų poveikiai sveikatai, tačiau įvertinami šių gydymų kaštai. Tarnybos vertinimu, tai galimai pervertina pembrolizumabo derinio kaštų naudingumą.

Lentelė 14. Pembrolizumabo derinio mirtingumo ir santykinė rizikos, vertintos pagal klinikinio tyrimo KN407 duomenis.

Weeks	Mortality risk		Pembrolizumab combination vs Chemotherapy	
	Pembrolizumab combination	Chemotherapy	Relative risk	95% Confidence interval
1-52	35.3%	50.4%	0.70	0.57 – 0.85
53-90*	35.2%	36.7%	0.96	0.71 – 1.30

* *Beyond week 90 there is a discontinuity in the decline in the survival function in one or both treatment arms in the overall trial population associated with heavy administrative censoring/sparse observations thereafter.*



Pav. 292. Įprastinio atvejo BI duomenys modeliuoti naudojant SEER metodo ekstrapoliaciją.

OS modeliavimas chemoterapijos grupėje, atsižvelgiant į gydymo pakeitimą (angl. *crossover*)

Klinikinio tyrimo KN407 metu 138 iš 281 (49,1 %) chemoterapijos grupės pacientai po gydymo chemoterapija nutraukimo galėjo pradėti gydymą PD-1 ar PD-L1 inhibitoriais, 114 iš šių pacientų po ligos progresavimo pradėjo gydymą pembrolizumabo monoterapija. Tokia vėlesnio gydymo galimybė po ligos progresavimo buvo numatyta ir klinikinio tyrimo protokole.

Tuo grindžiant, įprastinių atvejų analizėse buvo naudojamos chemoterapijos grupės BI kreivės be gydymo keitimo korekcijų (poveikio klinikinio tyrimo rezultatams dėl gydymo keitimo korekcijos), t. y. buvo daryta prielaida, kad pacientai vėliau gali būti gydomi atezolizumabu ir nivolumabu, bet ne pembrolizumabu, kuris po chemoterapijos Lietuvoje nėra kompensuojamas. Tarnyba sutinka, kad ši prielaida atitinka klinikinę praktiką Lietuvoje. Minėtos gydymo keitimo poveikio BI korekcijos buvo vertinamos vienoje iš scenarijų analizėje.



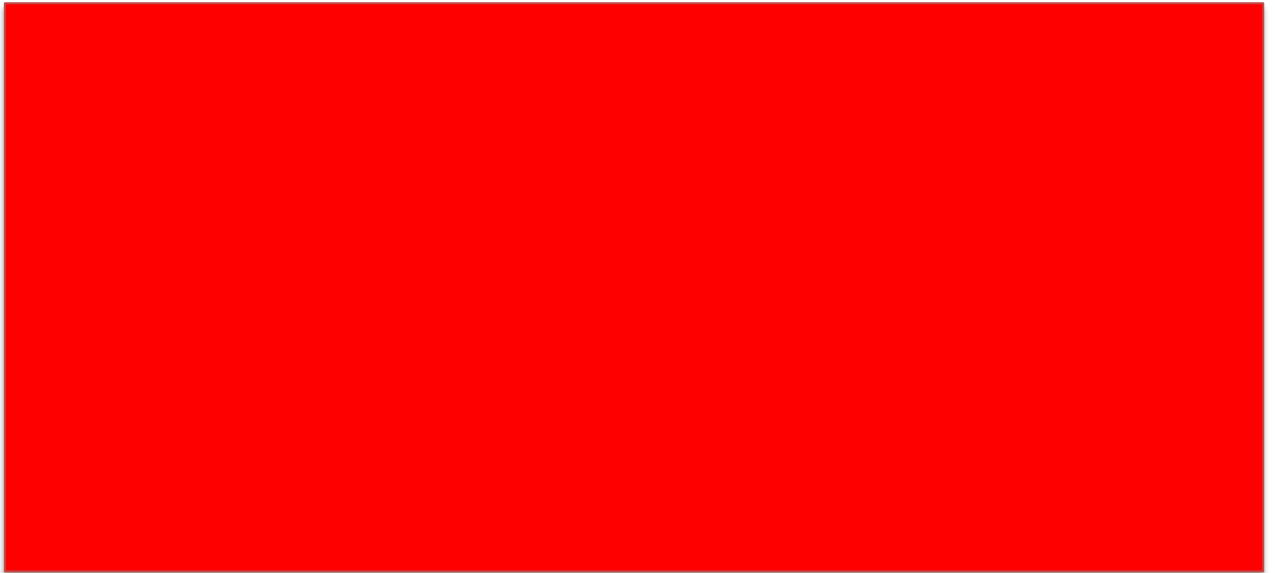
Pav 30. Pembrolizumabo derinio ir chemoterapijos (netaikant duomenų korekcijos dėl gydymo keitimo) bei chemoterapijos (taikant duomenų korekciją dėl gydymo keitimo) BI rezultatai. (klinikinio tyrimo KN407 duomenys, vertinimo data 2019 gegužės 9 d.).

Ekstrapoliacija pagal parametrinius skirstinius

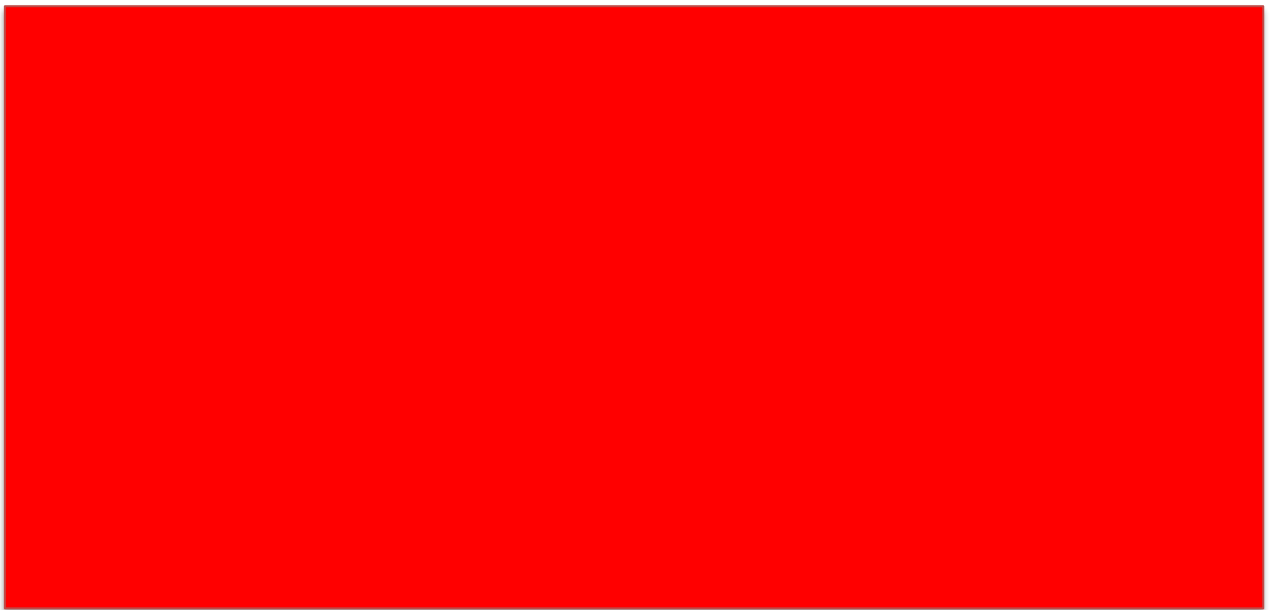
Pareiškėjas pateikė scenarijų analizes BI duomenų ekstrapoliacijai taikant parametrinius skirstinius.

Pareiškėjo atlikti *Chow* testai BI duomenims, mirties rizikos santykis pembrolizumabo derinio grupėje ankstyvuoju laikotarpiu yra didesnis nei stebimas per pirmuosius metus, todėl, Pareiškėjo teigimu, įtraukiant pirmųjų savaitių BI rezultatus parenkant parametrinę funkciją yra nuvertinamas pembrolizumabo derinio efektyvumas lyginant su chemoterapija. Todėl, remiantis *Chow* testų rezultatais, buvo pasirinkta iki 23 savaitės modelyje vertinti KM rezultatus abiejose tiriamosiose grupėse ir tik po to taikyti parametrines funkcijas duomenų ekstrapoliacijai.

Remiantis panašiais kriterijais, aprašytais prie IBLP vertinimo, visai tiriamajai populiacijai, iš pradžių buvo nustatyta, kad *exponential* distribucija geriausiai atitinka pembrolizumabo derinio grupės, log-logistic distribucija chemoterapijos grupės duomenis. Abiem grupėms ekstrapoliacija taikyta po 23 savaitių. Tačiau pastebėjus, kad BI išgyvenamumo kreivės buvo pesimistiškesnės nei stebėtos KM kreivės (96 savaitės duomenys), buvo nuspręsta taikyti log-logistic pasiskirstymą abiem grupėms.



Pav. 313. Pembrolizumabo derinio BI duomenų KM (klinikinis tyrimas KN407) ir parametriniai skirstiniai.



Pav.32. Chemoterapijos BI duomenų KM (klinikinis tyrimas KN407) ir parametriniai skirstiniai.

Sveikatai sukuriama nauda

Sveikatai sukuriama nauda buvo vertinama pagal su sveikata susijusią gyvenimo kokybę (angl. *Health related quality of life, HRQoL*), kuri buvo įvertinta klinikiniame tyrime KN407, naudojant *EuroQoL EQ-5D-3L* klausimyną.

Modelyje pateikti trys gyvenimo kokybės vertinimo metodai: priklausomai nuo laiko iki mirties (taikytas įprastinio atvejo analizėse) ir priklausomai nuo sveikatos būklės modelyje (iki ligos progresavimo ar po ligos progresavimo) įtraukiant arba neįtraukiant gyvenimo kokybės praradimus lemtus nepageidaujamų reiškinių.

Laiko iki mirties metodas atspindi vėžiu sergančių pacientų gyvenimo kokybės sumažėjimą artėjant prie mirties. Tokia metodika naudoja daugiau sveikatos būsenų ir potencialiai geriau atitinka galimus realios klinikinės praktikos rezultatus. Šis metodas buvo naudojamas kaip **įprastinių atvejų analizėse**. Tarnyba sutinka, kad ši metodika potencialiai geriau atsižvelgia į gyvenimo kokybės pokyčius ligai progresuojant, todėl laiko šios metodikos taikymą įprastinių atvejų analizėse tinkamu.

Kadangi nėra įrodymų, rodančių statistiškai reikšmingą EQ-5D įverčių skirtumą pagal gydymo grupę, modelyje naudojami bendri abiejų tiriamųjų grupių duomenys (angl. *pooled data*). Atsižvelgiant į statistiškai reikšmingų skirtumų nebuvimą, Tarnyba priaria apibendrintų duomenų taikymui analizėje.

Lentelė 15. Gyvenimo kokybės koeficientų reikšmės vertinant laiko iki mirties metodika (duomenys iš klinikinio tyrimo KN407).

Time to Death in Days	N*	Pembrolizumab combination (95% CI)	N*	Chemotherapy (95% CI)	N*	Pooled treatment groups (95% CI)
≥360**	**	*****	**	*****	**	*****
[180, 360)	**	*****	**	*****	191	*****
[30,180)	**	*****	**	*****	199	*****
<30	**	*****	**	*****	45	*****

*N = number of patients with non-missing EQ-5D index score. ***This time-to-death category includes the records of patients whose death dates were observed or censored ≥ 360 days after the reported EQ-5D score. Other categories only include the records of patients with an observed death date. *95% CI – 95% confidence interval. *

Kaštai

Buvo įtraukti vaistinių preparatų įsigijimo ir skyrimo kaštai.

Vaistinių preparatų įsigijimo kaštai buvo paimti iš 2020 m. antrojo ketvirčio kompensuojamų vaistinių preparatų kainyno. Rezultatai pateikiami ir naudojant bazinę pembrolizumabo kainą – 2530 EUR (1 įprastinio atvejo analizė su bazine kaina) ir pembrolizumabo pagal prienamumo gerinimo schema (PGS) siūlomą kainą (1 ir 2 įprastinių atvejų analizės taikant PGS). Detalios vaistinių preparatų kainos pateiktos 7 lentelėje.

Vaistinių preparatų dozės intensyvumas

Pareiškėjas, skaičiuodamas vaistinių preparatų kaštus atsižvelgė į klinikinį tyrimų metu pacientų suvartotas vaistinių preparatų dozes. Atsižvelgiant į tai, kokią vaistinių preparatų dozę pacientais suvartojo, lyginant su pagal registruotas indikacijas suplanuotomis vaistinių preparatų dozėmis, buvo apskaičiuoti koeficientai koks tikėtinas vaistinio preparato intensyvumas. Vaistinių preparatų įsigijimo ir skyrimo išlaidos įprastinio atvejo analizėse buvo vertintos atsižvelgiant į apskaičiuotus vaistinių preparatų vartojimo intensyvumo koeficientus (lentelė 7).

Lentelė 14. Pareiškėjo taikyti vaistinių preparatų dozių intensyvumo koeficientai (pagal suplanuotas ir iš tikro suvartotą vaistinio preparato dozes)

Treatment regimen	Actual vs expected
Pembrolizumab as a component of combination therapy	93.6%
Carboplatin + paclitaxel	98.8%
Pembrolizumab monotherapy	99.0%

Tarnyba atkreipia dėmesį, kad pagal apskaičiuotus procentus gydymo kaštai labiausiai sumažinami pembrolizumabo derinio grupėje. Atsižvelgiant į realios klinikinės praktikos duomenų (angl. *real world evidence*) trūkumą, nėra aišku ar apskaičiuotas vaistinių preparatų intensyvumas bus stebimas ir klinikinėje praktikoje. Tarnybai atlikus skaičiavimus taikant 100 proc. vaistinių preparatų vartojimo koeficientą visiems vaistiniams preparatams (kitos modelio pasirinktys nebuvo keistos), kai yra taikoma prieinamumo gerinimo schema (PGS), galutinis analizės rezultatas ICER padidėja nuo ***** už vienus kokybiškus gyvenimo metus (angl. *quality adjusted life years, QALY*) *****

Taip pat buvo įtraukti premedikacijai skirtų vaistinių preparatų, vėlesnių eilių gydymo su mirtimi susijusių išlaidų (paliatyvi priežiūra prieš mirtį) bei susijusių ambulatorinių paslaugų kaštai. Į modelį buvo įtraukti klinikiniuose tyrimuose KN024 ir KN407 3 ir aukštesnio laipsnio visų priešasčių NR, apie kuriuos pranešta $\geq 5\%$ pacientų. Šių NR kaštai apskaičiuoti remiantis DRG kodavimo sistema, pagal VVKT instrukcijas. Rezultatai pateikti 14 lentelėje.

Vertinant kaštus buvo remtasi Valstybinės ligonių kasos (VLK) skelbiamais paslaugų įkainiais, vaistinių preparatų kainos paimtos iš kompensuojamų vaistų kainyno (2020 metų II ketvirčio). Naudoti šaltiniai atitinka Lietuvoje taikomą praktiką.

Vaistinių preparatų dozės ir vartojimo trukmė atitinka registruotas indikacijas bei klinikinių tyrimų duomenis.

Rezultatai

Rezultatai pateikiami naudojant bazinę pembrolizumabo kainą – 2530 EUR (1 įprastinio atvejo analizė su bazine kaina) ir pembrolizumabo pagal prieinamumo gerinimo schema (PGS) siūlomą kainą (1 ir 2 įprastinių atvejų analizės taikant PGS).

Pareiškėjas įvertino ligos naštą sergant metastazavusio NSLPV lygią 0,88, kai PD-L1 raiška $\geq 50\%$ – 0,82; t. y. liga yra sunki. Pagal Tarnybos atliktus skaičiavimus rezultatai ligos naštos rezultatai buvo 0,85 ir 0,84 atitinkamai, tačiau skirtumai yra minimalūs ir pagrindinių analizės rezultatų interpretacijos nekeičia.

Pareiškėjo pateiktos analizės rezultatai lyginant pembrolizumabo derinį su chemoterapija:

Įprastinio atvejo analizė netaikant PGS:

Vertinant visai pacientų populiacijai (angl. *overall population*) per 20 metų laikotarpį (124 lentelė), manoma, kad pembrolizumabo derinio vartojimas metastazavusiu NSLPV sergantiems pacientams

gyvenimo trukmę turėtų prailginti 0, 53 gyvenimo metų (angl. *life years*), palyginus su chemoterapija (2,62 metai ir 2,09 metų atitinkamai). Vartojant pembrolizumabo derinį yra sukuriama *****QALYs daugiau nei gydant chemoterapija *****QALYs atitinkamai). Apskaičiuotas ICER yra 126 919 Eur.

Įprastinio atvejo analizė taikant PGS:

Kadangi pagal siūlomą ICER nuolaida kistų su metais, pateikiami skirtingi ICER rezultatai priklausomai nuo Lietuvai taikomos kainos:

Tarnybos komentarai:

Tarnyba atkreipia dėmesį, kad Pareiškėjas atliko skaičiavimus taikydamas dozės intensyvumo koeficientus. Atsižvelgiant į realios klinikinės praktikos duomenų (angl. *real world evidence*) trūkumą, nėra aišku ar apskaičiuotas vaistinių preparatų intensyvumas bus stebimas ir klinikinėje praktikoje. Tarnybai atlikus skaičiavimus taikant 100 proc. vaistinių preparatų vartojimo koeficientą visiems vaistiniams preparatams (kitos modelio pasirinktys nebuvo keistos), kai yra taikoma prieinamumo gerinimo schema (PGS), galutinis analizės rezultatas ICER padidėja nuo ***** už vienus kokybiškus gyvenimo metus (angl. *quality adjusted life years, QALY*) iki *****

Atsižvelgiant į pateiktus rezultatus nustatytas ICER yra vertinamas kaip ribinis: nors pagal deterministinės analizės rezultatus ICER yra mažesnis nei sunkiai ligos naštai taikoma referencinė kaštų naudingumo vertė, tačiau ne vienas jautrumo bei scenarijų analizės atvejis parodo (žr. 14.1. dalį), jog pembrolizumabo derinys galimai viršytų šią referencinę kaštų naudingumo vertę net ir taikant PGS.

Atkreipiame dėmesį, kad šiuos neapibrėžtumus dar labiau padidina tai, kad analizė atlikta lyginant pembrolizumabo derinį su karboplatinu ir paklitakseliu deriniu, o ne cisplatinu ir paklitakseliu deriniu, kuris Lietuvoje yra pirmo pasirinkimo vaistas metastazavusio NSLPV atveju, kadangi Pareiškėjas atsisakė pateikti tiesioginį ar netiesioginį palyginimą su cisplatinu ir paklitakseliu deriniu, nėra aišku kaip kistų pembrolizumabo derinio kaštų naudingumas šiuo atveju.

Taip pat neapibrėžtumą padidina ir tai, kad BI modeliavimui iki 90 savaitės buvo naudojami duomenys iš klininio tyrimo KN407, o po to taikyta koreguota SEER metodu pagrįsta metinė mirties rizika (angl. *adjusted SEER-based annual mortality risks*). Tarnyba atkreipia dėmesį, kad taikant šį modeliavimo metodą, sveikatai sukuriama naudos skirtumai yra stebimi tik iki 90 savaičių, o atsižvelgiant į tai, kad modelyje yra numatyta galimybė chemoterapijos grupės pacientams, ligai progresavus, gauti gydymą atezolizumabu ar nivolumabu, galimai yra nuvertinami šių vėlesnių eilių gydymų poveikiai sveikatai, tačiau įvertinami šių gydymų kaštai. Tarnybos vertinimu, tai galimai pagerina pembrolizumabo derinio kaštų naudingumo rezultatus.

Atlikus analizę, kai BI duomenų ekstrapoliacijai taikomos *log-logistic* parametrinės funkcijos apskaičiuojama, kad vartojant pembrolizumabo derinį yra sukuriama 0,37 QALYs daugiau nei gydant chemoterapija (*****QALYs atitinkamai). Apskaičiuotas ICER yra *****. Jei taikant parametrines funkcijas nėra taikomas dozės intensyvumo koeficientas, ICER dar padidėja iki *****

Pareiškėjo pateiktos analizės rezultatai lyginant pembrolizumabo derinį su pembrolizumabo monoterapija (PD-L1 raiška \geq 50 proc.):

Įprastinio atvejo analizė netaikant PGS:

Vertinant visai pacientų populiacijai (angl. *overall population*) per 20 metų laikotarpį, manoma, kad pembrolizumabo monoterapijos vartojimas metastazavusiu NSLPV sergantiems pacientams gyvenimo trukmę turėtų prailginti 0, 39 gyvenimo metų (angl. *life years*), palyginus su pembrolizumabo deriniu (*****metų atitinkamai). Vartojant pembrolizumabo derinį yra sukuriamas *****daugiau nei gydant chemoterapija (*****QALYs atitinkamai).

Apskaičiuotas ICER yra *****

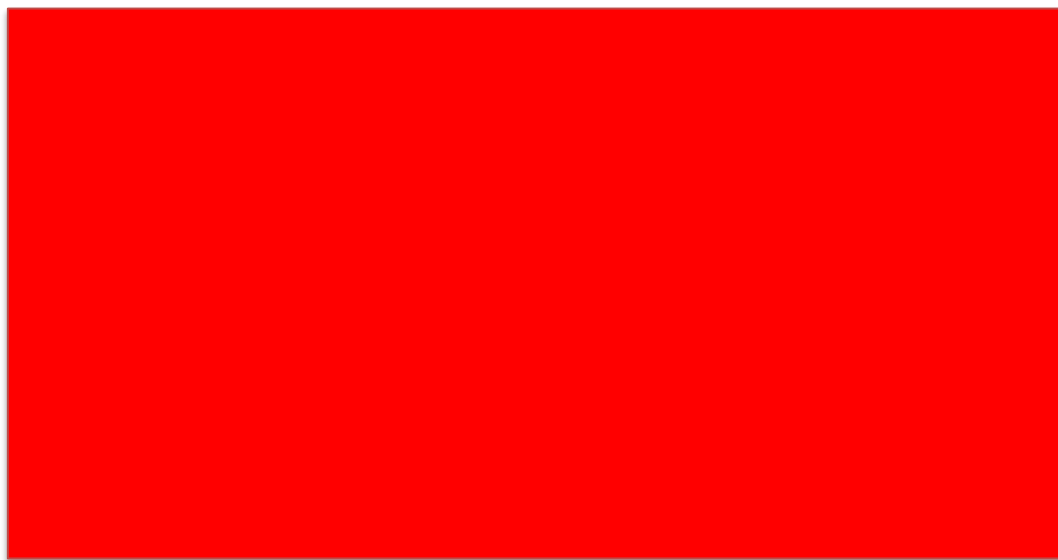
Įprastinio atvejo analizė taikant PGS:

Kadangi pagal siūlomą ICER nuolaida kistų su metais, pateikiami skirtingi ICER rezultatai priklausomai nuo Lietuvai taikomos kainos:

Jautrumo analizė

Pareiškėjas pateikė Jautrumo analizę rezultatus lyginant pembrolizumabo derinį su chemoterapija, taikant ir netaikant PGS.

Kadangi netaikant PGS pembrolizumabo derinio inkrementinis kaštų naudingumo santykis viršija referencinę kaštų naudingumo vertę, tai tokie patys rezultatai stebimi ir jautrumo analizėje (34 paveikslas)



Pav. 4. Jautrumo analizės rezultatai lyginant pembrolizumabo derinį su chemoterapija (netaikant PGS).

Taikant PGS pembrolizumabo derinio inkrementinis kaštų naudingumo santykis atitiko sunkiai ligos naštai taikomą referencinę kaštų naudingumo vertę, tačiau net su keliais kintamaisiais (tornado diagrama pateikta 15 paveiksle):

- Vėlesnių eilių gydymo kaina *****
- Ekstrapoliuota pembrolizumabo derinio ir chemoterapijos BI santykinė mirties 91 savaitę – 5 metais *****
- Gydymo pembrolizumabo deriniu laikas *****
- Gyvenimo kokybė pagal laiką iki mirties (≥ 360 dienų) *****
- SEER metinė mirtingumo rizika *****

palyginimas su cisplatinos ir paklitakselio deriniu nebuvo pateiktas, nėra aišku kaip kistų pembrolizumabo derinio kaštų naudingumas pakeitus palyginamąjį gydymą.

Atsižvelgiant į pateiktus rezultatus nustatytas ICER yra vertinamas kaip ribinis: nors pagal deterministinės analizės rezultatus ICER yra mažesnis nei sunkiai ligos naštai taikoma referencinė kaštų naudingumo vertė, tačiau ne vienas jautrumo bei scenarijų analizės atvejis parodo, jog pembrolizumabo derinys galimai viršytų šią referencinę kaštų naudingumo vertę net ir taikant PGS.

Taip pat Tarnyba atkreipia dėmesį, kad Pareiškėjas atliko skaičiavimus taikydamas dozės intensyvumo koeficientus (žr. 9.1. dalį). Atsižvelgiant į realios klinikinės praktikos duomenų (angl. *real world evidence*) trūkumą, nėra aišku ar apskaičiuotas vaistinių preparatų intensyvumas bus stebimas ir klinikinėje praktikoje.

Taip pat neapibrėžtumą padidina ir tai, kad BI modeliavimui iki 90 savaitės buvo naudojami duomenys iš klininio tyrimo KN407, o po to taikyta koreguota SEER metodu pagrįsta metinė mirties rizika (angl. *adjusted SEER-based annual mortality risks*). Tarnyba atkreipia dėmesį, kad taikant šį modeliavimo metodą, sveikatai sukuriama naudos skirtumai yra stebimi tik iki 90 savaičių, o atsižvelgiant į tai, kad modelyje yra numatyta galimybė chemoterapijos grupės pacientams, ligai progresavus, gauti gydymą atezolizumabu ar nivolumabu, galimai yra nuvertinami šių vėlesnių eilių gydymų poveikiai sveikatai, tačiau įvertinami šių gydymų kaštai. Tarnybos vertinimu, tai galimai pagerina pembrolizumabo derinio kaštų naudingumo rezultatus.

Atlikus analizę, kai BI duomenų ekstrapoliacijai taikomos *log-logistic* parametrinės funkcijos apskaičiuojama, kad vartojant pembrolizumabo derinį yra sukuriamas ***** QALYs daugiau nei gydant chemoterapija (***** QALYs atitinkamai). Apskaičiuotas ICER yra ***** Jei taikant parametrines funkcijas nėra taikomas dozės intensyvumo koeficientas, ICER padidėja iki *****

11. IŠVADA

TV vertinimo išvada:

Pagal Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymą Nr. 159 „Dėl Ligos, vaistinių preparatų, medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“:

Siūlomo kompensuoti vaistinio preparato palyginamasis efektyvumas yra didesnis

Klinikinio veiksmingumo duomenys yra įvertinti kaip nepagrindžiantys papildomos naudos pacientų sveikatai susikūrimą Lietuvos klinikinėje praktikoje.

FE vertinimo išvada:

Duomenys apie siūlomo kompensuoti vaistinio preparato kaštų naudingumą yra netinkami vertinti (dėl nustatytų neapibrėžtumų pateikti duomenys nėra pakankami nustatyti kaštų naudingumo vertę lyginant su standartiniu gydymu Lietuvoje).

12. REKOMENDACIJA:

Nagrinėta terapinė indikacija: Keytruda derinyje su karboplatina ir paklitakseliu arba nab-paklitakseliu skirta metastazavusio plokščialąstelinio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) pirmaeiliam gydymui suaugusiesiems.

Pareiškėjas pateikė vieną randomizuotą, dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą 3 fazės klinikinį tyrimą (KEYNOTE-407), kuriame buvo lygintas pembrolizumabo, karboplatinos ir paklitakselio arba nab-paklitakselio (toliau – pembrolizumabo derinys) bei placebo, karboplatinos ir paklitakselio arba nab-paklitakselio (toliau – placebo derinys) veiksmingumas ir saugumas suaugusiems pacientams, sergantiems anksčiau negydytu metastazavusiu plokščialąstelinio NSLPV. Pagrindinės vertinamosios baigtys buvo dvi: BI ir IBPL. Pembrolizumabo, karboplatinos ir paklitakselio/ nab-paklitakselio derinys statistiškai ir kliniškai reikšmingai pailgino BI ir IBLP lyginant su placebo, karboplatinos ir paklitakselio/nab-paklitakselio deriniu.

Visgi, atkreipiamas dėmesys, kad placebo, karboplatinos ir paklitakselio/nab-paklitakselio derinys nėra laikomas optimaliu palyginamuoju gydymu, kadangi Lietuvoje gydymas kompensuojamąja karboplatina yra skiriamas kaip alternatyva cisplatinai, jei dėl gretutinių ligų ar paciento būklės negalima lašinti daug skysčių arba negalima skirti cisplatinos dėl nefrotoksinio, neurotoksinio ar ototoksinio poveikio. Negali būti vertinama, kad pembrolizumabo, karboplatinos ir paklitakselio/nab-paklitakselio derinys pakeis šiuo metu taikomus derinius su karboplatina, nes deriniai su karboplatina gali būti skiriami tik anksčiau minėtai pacientų populiacijai, kuri nebuvo atspindėta vertinimui pateiktame klinikiniame tyrime. Netiesioginio palyginimo su vaistų deriniais kuriuos, labiausiai tikėtina, pakeistų pembrolizumabo, karboplatinos ir paklitakselio/nab-paklitakselio pateikta nebuvo.

Taip pat, į klinikinį tyrimą KEYNOTE-407 nebuvo įtraukti pacientai, kurių numatoma gyvenimo trukmė tyrėjų vertinimu yra mažiau nei 3 mėn. bei tie pacientai, kuriems nustatytos simptominės metastazės smegenyse. Pagal Pareiškėjo pateiktus epidemiologinius duomenis tokių pacientų bendrojoje metastazavusiu plokščialąstelinio NSLPV sergančių pacientų populiacijoje galėtų būti iki 26,6 proc. ir 4,89 proc., atitinkamai.

Išvardinti neapibrėžtumai neleidžia tinkamai įvertinti, kokio dydžio būtų pembrolizumabo nauda jį pradėjus naudoti Lietuvos klinikinėje praktikoje.

Esminis ekonominės analizės trūkumas taip pat yra tai, kad analizė atlikta lyginant pembrolizumabo derinį su karboplatinos ir paklitakselio deriniu, o ne cisplatinos ir paklitakselio deriniu, kuris Lietuvoje yra pirmo pasirinkimo vaistas metastazavusio NSLPV atveju. Kadangi tiesioginis ar netiesioginis palyginimas su cisplatinos ir paklitakselio deriniu nebuvo pateiktas, nėra aišku kaip kistų pembrolizumabo derinio kaštų naudingumas pakeitus palyginamąjį gydymą.

Atsižvelgiant į vertinimo išvadas rekomenduojama nekompensuoti pembrolizumabo derinyje su karboplatina ir paklitakseliu arba nab-paklitakseliu metastazavusio plokščialąstelinio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) pirmaeiliam gydymui suaugusiems dėl to, kad klinikinio veiksmingumo duomenys yra įvertinti kaip nepagrindžiantys papildomos naudos pacientų sveikatai susikūrimą Lietuvos klinikinėje praktikoje

13. PRIEDAI

Priedas Nr. 1. Literatūros sąrašas, 2 lapai.

Priedas Nr. 2. Vaistinio preparato klinikinio vertinimo protokolas, 50 lapų.

Priedas Nr. 3. Vaistinio preparato ekonominio vertinimo protokolas, 46 lapai.

Priedas Nr. 4. Pagalbos onkologiniams ligoniams asociacijos (POLA) užpildytas klausimynas, 3 lapai.

Priedas Nr. 5. Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos užpildytas klausimynas, 3 lapai.

Priedas Nr. 6. Lietuvos pulmonologų draugijos užpildytas klausimynas, 3 lapai.

Priedas Nr. 7. Vaistinių preparatų prieinamumo gerinimo schema, 3 lapai.

Priedas Nr. 8. Vaistinio preparato ekonominio vertinimo protokolo priedas, 2 lapai.

Viršininkas

Gytis Andrulionis