

J. Vomasėvič  
2016-08-25

Sveikatos apsaugos ministerijoje  
G A U T A  
2016-08-25  
Nr. 9-18441

PAŠTU NEBUS SIUNČIAMA



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos 2016-08-25 Nr. V.18/BR-986  
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos I Nr.  
priemonių kompensavimo komisijai

SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO  
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

**KEYTRUDA** (pembrolizumabas) milteliai infuzinio tirpalo koncentratui, viename miltelių flakone yra 50 mg pembrolizumabo, 1 ml paruošto tirpalo yra 25 mg pembrolizumabo, pakuotės dydis – 1 flakonas.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Monoterapija KEYTRUDA skirtas suaugusiems pacientams progresavusios (nerezekuotinos arba metastazavusios) melanomos gydymui.

KEYTRUDA yra skirtas vietiskai išplitusio arba metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) gydymui suaugusiems pacientams, kurių navikuose yra nustatyta PD-L1 raiška ir kuriems jau buvo taikytas bent vienas chemoterapijos kursas. Pacientams, kuriems yra nustatytos EGFR ar ALK naviko mutacijos, prieš paskiriant KEYTRUDA taip pat turėjo būti taikyta šioms mutacijoms patvirtinta terapija.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)

Suaugusių pacientų išplitusi (nerezekuotina arba metastazavusi) melanoma (C43).

1.4. Siūlomi apribojimai

Suaugusių pacientų išplitusi (nerezekuotina arba metastazavusi) melanoma (C43).

## 2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

### 2.1. Vaistinio preparato grupė, veikimo mechanizmas ir reikšmė gydant siūlomą ligą

Farmakoterapinė grupė: priešnavikiniai vaistai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L01XC18.

#### Veikimo mechanizmas

Pembrolizumabas yra antikūnas, kuris prisijungia prie programuotos ląstelės žūties (PD-1) receptoriaus ir blokuoja jo sąveiką su ligandais PD-L1 ir PD-L2. Receptorius PD-1 yra neigiamas T-ląstelių aktyvumo reguliatorius, kuris dalyvauja kontroliuojant T-ląstelių imuninį atsaką. Slopindamas PD-1 receptoriaus susijungimą su PD-L1 ir PD-L2 ligandais, kuriuos naviko mikroaplinkoje išreiškia naviką pateikiančios ląstelės bei naviko ar kitos ląstelės, pembrolizumabas sustiprina T-ląstelių atsaką, įskaitant priešvėžinį aktyvumą.

#### Dozavimas

Rekomenduojama pembrolizumabo dozė yra 2 mg/kg, per 30 minučių sulašinama į veną kas 3 savaites. Pacientai turi būti gydomi pembrolizumabu iki ligos progresavimo arba netoleruojamo toksinio poveikio.

### 2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus	Balai
Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kitą vaistinio preparato formą, norima įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (A sąrašą)	2 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 <input checked="" type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziškai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

Pembrolizumabas - nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu melanomai, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti.

## 3. Terapinės naudos vertinimas

### 3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5):

1. Ribas et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (Keynote-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 908–18
2. Robert et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. (Keynote-006). *N Engl J Med* 2015; 372:2521-2532
3. Redwood Outcomes. Network metaanalysis of pembrolizumab for 1st and 2nd line treatment of advanced melanoma in patients naïve to treatment with ipilimumab. 2015.

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai							
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
2. Keynote-002	1						1	2
3. Keynote-006	1						1	2

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

- Keynote-006

Pembrolizumabo saugumas ir veiksmingumas pažengusia melanoma sergantiems ir ipilimumabu negydytiems pacientams buvo tirti pagrindinio randomizuoto, atviro 3 fazės klinikinio tyrimo metu. Tyrime dalyvavo 834 pacientai iš kurių 60% buvo vyrai, 44% buvo 65 m. ir vyresni (amžiaus mediana apie 62 m.). 65% pacientų liga buvo M1c stadijos, 9% pacientų galvos smegenyse yra buvę metastazių, 66% anksčiau jokia terapija nebuvo taikyta, o 34% pacientų anksčiau jau vieną kartą buvo gydyti. 31% pacientų funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 1, 69% pacientų funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0, o 32% buvo padidėjęs LDH kiekis. BRAF mutacijos buvo nustatytos 302 (36,2%) pacientams. Iš visų pacientų, sirgusių BRAF mutaciją turinčia melanomos forma, 139 (46%) anksčiau buvo gydyti BRAF inhibitoriumi. Tiriamieji 1:1:1 santykiu buvo suskirstyti į 3 grupes: 1) pembrolizumabo 10 mg/kg kas 2 sav. (n = 279), 2) pembrolizumabo 10 mg/kg kas 3 sav. (n = 277) arba 3) ipilimumabo 3 mg/kg kas 3 sav. (n = 278). Nebuvo reikalaujama, kad BRAF V600E mutaciją turinčia melanoma sirgę pacientai jau būtų buvę gydyti BRAF inhibitoriumi. Pacientai buvo gydomi pembrolizumabu iki ligos progresavimo arba nebepriimtino toksinio poveikio atsiradimo. Naviko būklės įvertinimas buvo atliekamas 12-ąją savaitę, po to kas 6 savaites iki 48-osios savaitės, o vėliau kas 12 savaičių. Pagrindinės vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (PFS - *progression free survival*) įvertintas Integruoto radiologo ir onkologo peržiūros komiteto taikant Solidinių navikų atsako vertinimo kriterijus (angl. RECIST, v. 1.1) ir bendrasis išgyvenamumas (OS - *overall survival*).

Abiejose pembrolizumabo grupėse PFS buvo statistškai patikimai ilgesnis negu ipilimumabo grupėje, nepriklausomai nuo to, ar pacientai sirgo BRAF V600E mutaciją turinčia melanoma. PFS mediana kas 2 sav. vartojamo pembrolizumabo, kas 3 sav. vartojamo pembrolizumabo ir ipilimumabo grupėse atitinkamai buvo 5,5 mėn., 4,1 mėn ir 2,8 mėn., HR 0,58; p<0,001 lyginant abi pembrolizumabo grupes su ipilimumabo grupe. Antrosios interim analizės metu bendrojo išgyvenamumo mediana nebuvo pasiekta nė vienoje grupėje. 12 mėn. išgyvenusių pacientų dalis kas 2 sav. vartojamo pembrolizumabo, kas 3 sav. vartojamo pembrolizumabo ir ipilimumabo grupėse atitinkamai buvo 74,1%, 68,4% ir 58,2% (HR 0,63; p<0,0005 lyginant kas 2 sav. vartoto pembrolizumabo ir ipilimumabo grupes; HR 0,69; p=0,0036 lyginant kas 3 sav. vartoto pembrolizumabo ir ipilimumabo grupes). Atsako į gydymą dažnis kas 2 sav. vartoto pembrolizumabo, kas 3 sav. vartoto pembrolizumabo ir ipilimumabo grupėse atitinkamai buvo 33,7%, 32,9% ir 11,9%; p<0,001 (lyginant abi pembrolizumabo grupes su ipilimumabo grupe). Tyrimo metu pembrolizumabo dozės buvo didesnės (10 mg/kg), nei nurodyta preparato

charakteristikų santraukoje 2 mg/kg. tačiau remiantis KEYNOTE-002 klinikinio tyrimo rezultatais pacientų, kuriems taikytas gydymas 10 mg/kg pembrolizumabo doze kas 3 savaites, gydymo rezultatai buvo panašūs į stebėtus 2 mg/kg pembrolizumabo doze kas 3 savaites gydytiems pacientams.

- Keynote-002

Tai atviras randomizuotas 2 fazės klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo vyresni nei 18 m. pacientai, sergantys melanoma, prieš tai gydyti ipilimumabu ir, nustačius BRAF V600 mutaciją, BRAF ar MEK inhibitoriumi ar jų deriniu. Tyrime dalyvavo 540 pacientų iš kurių 61% buvo vyrai, 43% buvo 65 metų ir vyresni (amžiaus mediana 62 m.), 82% pacientų sirgo M1c stadijos liga, 73% pacientų anksčiau jau buvo taikytos bent dvi, o 32% pacientų- 3 ar daugiau sisteminių pažengusių melanomos terapijų. 45% pacientų funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 1, 40% buvo padidėjęs LDH aktyvumas, o 23% pacientų navikas turėjo BRAF mutaciją. Tiriamieji 1:1:1 santykiu buvo randomizuoti į tris grupes: 1) pembrolizumabo 2 mg/kg kas 3 savaites (n = 180), 2) pembrolizumabo 10 mg/kg kas 3 savaites (n = 181), arba 3) chemoterapija (n = 179), įskaitant gydymą dakarbazinu, temozolomidu, karboplatina, paklitakseliu arba karboplatinu ir paklitakselio deriniu. Pacientai buvo gydomi iki ligos progresijos arba netoleruojamo toksinio poveikio. Naviko įvertinimas buvo atliekamas 12-ąją savaitę, po to kas 6 savaites iki 48-osios savaitės ir po to kas 12 savaičių. Pacientus, kuriems buvo taikoma chemoterapija po pirmojo planuoto ligos įvertinimo nepriklausomai patvirtintas ligos progresavimas, buvo galima perkelti į kitą gydymo grupę ir dvigubai koduotu būdu taikyti gydymą kas 3 savaites 2 mg/kg arba 10 mg/kg pembrolizumabo doze. Pagrindinė vertinamoji baigtis antrosios tarpinės analizės metu buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (*PFS - progression free survival*), pagal integruotą radiologo ir onkologo įvertinimą taikant RECIST 1.1 □ arba mirtis dėl bet kurios priežasties, atsižvelgiant į tai, kas išliko anksčiau. Bendrasis išgyvenamumas bus galutinės analizės pagrindinė vertinamoji baigtis. Antrinės vertinamosios baigtys buvo atsako dažnis (pacientų, pasiekusių dalinę ar visišką remisiją dažnis), atsako trukmė, saugumas. Iš pacientų, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta taikyti chemoterapiją, 48 % buvo perkelti į kitą grupę ir gydomi pembrolizumabu. Tyrimo rezultatai parodė, kad pagal PFS rezultatus abi gydymo pembrolizumabu grupės buvo pranašesnės už chemoterapiją. Reikšmingo skirtumo tarp grupių, vartojusių skirtingas pembrolizumabo dozes, nebuvo. Ligos progresavimas permbrolizumabo 2mg/kg, 10mg/kg ir chemoterapijos grupėse pasireiškė atitinkamai 72%, 70% ir 87%, rizikos santykis,  $p < 0,0001$  lyginant abi pembrolizumabo grupes su chemoterapijos. Trukmė iki ligos progresijos permbrolizumabo 2mg/kg, 10mg/kg ir chemoterapijos grupėse atitinkamai buvo 2,9 mėn., 2,9 mėn. ir 2,7 mėn, rizikos santykis (HR) 0,57;  $p < 0,0001$ . Preliminari OS analizė, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp pembrolizumabo ir chemoterapijos neparodė. Pembrolizumabo 2 mg/g grupėje atsako dažnis buvo didesnis nei chemoterapijos grupėje, atitinkamai 21% vs 4,5%;  $p < 0,001$ .

Pareiškėjas taip pat buvo pateikęs tinklo meta-analizę „Network metaanalysis of pembrolizumab for 1st and 2nd line treatment of advanced melanoma in patients naïve to treatment with ipilimumab“. Tokio tipo meta-analizės, netiesiogiai lyginančios skirtingą gydymą, daugiau tinka hipotezei generuoti, o ne konkrečioms išvadoms pateikti, todėl čia nenagrinėjama.

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

- Keynote-006

Su gydymu susijusių 3-5 laipsnio nepageidaujamų reakcijų pembrolizumabo, vartojamo kas 2 sav. ir kas 3 sav., grupėse buvo mažiau nei ipilimumabo grupėje, atitinkamai 13,3%, 10,1% ir 19,9%. Abejose pembrolizumabo grupėse gydymą dėl sunkių 3-5 nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo nutraukė mažiau pacientų nei ipilimumabo grupėje, atitinkamai 4%, 6,9% ir 9,4%.

- Keynote-002

Chemoterapijos grupėje dažniau pasireiškė 3-4 laipsnio su gydymu susijusių nepageidaujamų reakcijų lyginant su pembrolizumabo 2 mg ir 10 mg grupėmis, atitinkamai 26% vs 11% ir 14%. Pembrolizumabo 2mg grupėje dažniausios su gydymu susijusios 3-4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo silpnumas, generalizuota edema, raumenų skausmas (po 1%). Pembrolizumabo 10 mg grupėje su gydymu susijusios 3-4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo hipopituitarizmas, kolitas, viduriavimas, sumažėjęs apetitas, hiponatremija ir pneumonitas (kiekvienos reakcijos dažnis po 1%). Chemoterapiją gaunantiems pacientams dažniausios su gydymu susijusios 3-4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo anemija (5%), silpnumas (5%), neutropenija (4%) ir leukopenija (4%). Dėl šių nepageidaujamų reakcijų pembrolizumabo 2 mg ir 10 mg ir chemoterapijos grupėse gydymą reikėjo nutraukti atitinkamai 8%, 8% ir 15% pacientų.

- Network metaanalysis

### 3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 □
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 □
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	7 ■
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 □

\*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeltas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

\*\*Reikšminga pridėtinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

\*\*\*Pacientų pogrupis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lydinčios ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

### 4. Išvada

Terapinė vertė: 11 balų

Pembrolizumabas yra antikūnas, sustiprinantis T-ląstelių atsaką ir pasižymintis priešvėžiniu aktyvumu, vartojamas suaugusių pacientų išplitusiai (nerezekuotinai arba metastazavusiai) melanomai gydyti. Tai yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu. Klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad pembrolizumabas (10 mg/kg) statistiškai patikimai pailgina išplitusia (nerezekuotina arba metastazavusia) melanoma sergančių ir negydytų ipilimumabu suaugusių pacientų išgyvenamumą be ligos progresijos lyginant su ipilimumabu. Tyrimo metu

bendrojo išgyvenamumo mediana nebuvo pasiekta, tačiau 12 mėn. išgyvenusių pacientų dalis pembrolizumabo grupėse buvo statistiškai patikimai didesnė nei ipilimumabo grupėje. Būtina pastebėti, kad pembrolizumabo dozė šiame tyrime buvo 5 kartus didesnė už rekomenduojamą PCS. Tačiau kitame tyrime, kuriame naudotos abi pembrolizumabo dozės (2 mg/kg ir 10 mg/kg), abiejų vaisto dozių efektyvumas buvo panašus. Remiantis tyrimų rezultatais, galima teigti, kad pembrolizumabas gali suteikti pridėtinę terapinę naudą pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistu, pogrupiui.

Viršininkas



Gintautas Barcys