

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba  
G A U T A  
2017-05-30  
9-11938



PAŠTU NEBUS SIUNČIAMA  
VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos  
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos  
priemonių kompensavimo komisijai

2017-05-30 Nr. (1.2.10.4-253)10-1698  
2017-02-23 Nr. (1.2.10.4-253)10-1698

DĖL INFORMACIJOS PATEIKIMO

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba), gavo Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių kompensavimo komisijos 2017-02-23 raštą Nr. (1.2.10.4-253)10-1698, kuriame prašoma pateikti informaciją apie klinikiniuose tyrimuose nustatytą laiką iki ligos progresijos, kai pembrolizumabo buvo skiriama pirmaeiliam melanomos gydymui pacientams, kuriems nustatyta BRAF mutacija.

Tarnyba informuoja, kad registruota vaistinio preparato Keytruda indikacija yra:

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

Tarnyba informuoja, kad pembrolizumabo efektyvumas ir saugumas gydant melanomą nustatytas dviejų pagrindinių tyrimų metu: Keynote-002 ir Keynote-006.

KEYNOTE-002 tyrimo metu pembrolizumabas buvo skirtas jau gydytiems pacientams, t.y. ne pirmaeiliam gydymui, be to pacientai turėjo būti atsparūs ipilimumabui. 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 karboplatinos ir paklitakselio deriniu.

Tarnyba pažymi, kad šio tyrimo metu 180 pacientų gavo registruotą vaisto dozę – 2 mg/kg pembrolizumabo kas 3 savaites dozę

Lentelėje 1 pateikiamos efektyvumo vertinamosios baigtys atsižvelgiant į BRAF mutacijos statusą

KEYNOTE-002 tyrimo pogrupių analizė rodo, kad pembrolizumabo efektyvumas, vertinant išgyvenamumą iki ligos progresijos ir bendrąjį išgyvenamumą, buvo šiek tiek geresnis pacientams, kurie neturėjo BRAF mutacijos. Būtina pažymėti, kad tyrime buvo tik 44 pacientai, kuriems nustatyta BRAF mutacija ir kurie gavo 2 mg/kg pembrolizumabo kas 3 savaites, t.y. registruotą vaisto dozę.

Lentelė 1. P002 tyrimo rezultatai pagal BRAF mutacijos statusą

	Pembrolizumab (both doses combined)		Chemotherapy Arm	
	BRAF Mutant	BRAF Wild-Type	BRAF Mutant	BRAF Wild-Type
Number of Subject:	84	277	41	138
Progression-Free Survival (IRO per RECIST 1.1)				
Median in months (95% CI)	3.8 (2.7, 5.0)	3.8 (2.9, 5.5)	2.4 (2.1, 2.8)	2.8 (2.6, 2.9)
6-month PFS rate	19.3%	40.3%	2.7%	19.3%
Comparison of pembrolizumab to chemotherapy, HR (95% CI)	0.56 (0.37, 0.85)	0.71 (0.41, 0.65)	---	---
Overall Survival				
Median in months (95% CI)	10.7 (6.2, -)	13.2 (10.8, -)	7.7 (4.7, -)	11.6 (9.3, 16.3)
6-month OS rate	63.5%	77.3%	56.0%	68.0%
Comparison of pembrolizumab to chemotherapy, HR (95% CI)	0.82 (0.47, 1.43)	0.83 (0.60, 1.15)	---	---
BOR Analysis (IRO per RECIST 1.1)				
Overall Response - CR + PR (95% CI)	11.9% (7.9, 20.8)	26.7% (21.6, 32.3)	0 (0.0, 8.6)	5.3% (2.5, 11.1)
Disease Control - CR + PR + SD + NN (95% CI)	22.6% (14.2, 33.0)	46.2% (40.2, 52.3)	9.8% (2.7, 33.1)	26.3% (19.5, 33.0)
Response Duration-Confirmed Response (IRO per RECIST 1.1)				
Median in weeks (range) <sup>1</sup>	36 (6-56-)	Not Reached (5-56-)	N/A	37 (7-41)
% of non-progressing subjects (among responders)	60%	93%	N/A	63%
Median Time to Response in Weeks (range)	12 (12-13)	16 (12-30)	N/A	13 (12-15)
M12-3475, P002 Database Cutoff Date: 12-May-2014				
1 "-" indicates non-PD at the last assessment (censored)				
NN = NonCR, NonPD				
N/A = Not Available				

KEYNOTE-006 tyrimo pacientai nebuvo gydyti ipilimumabu, taip pat 484 pacientai (58%) anksčiau negavo jokio gydymo. Tiriamieji santykiu 1:1:1 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). Pažymėtina, kad nė vienas pacientas nebuvo gydytas registruota vaisto doze. Toliau lentelėse pateiktį pacientų duomenys ir tyrimo rezultatai atsižvelgiant į BRAF mutacijos statusą.

Lentelė 2. Pacientų pradiniai duomenys atsižvelgiant į BRAF mutacijos statusą

	BRAF wild-type	BRAF mutant	BRAF mutant without prior BRAF inhibitor	BRAF mutant with prior BRAF inhibitor
Received 1 line of prior therapy	24%	52%	11%	100%
ECOG 1	34%	27%	21%	34%
M1c stage	66%	65%	58%	73%
Elevated LDH	36%	26%	17%	37%
Brain metastases	8%	11%	8%	15%
Baseline tumor size, mean (mm) and median (mm)	86 61	72 54	57 51	89 62
PD-L1 negative	17%	20%	12%	28%

Lentelė 3. Išgyvenamumas be ligos progresijos pagal BRAF mutacijos statusą

	Number of events/Number of patients		PFS HR (95% CI) pembro (both arms combined) vs. IPI	6 month PFS rate (%)	
	Pembro	IPI		Pembro	IPI
BRAF wild-type	199/355	111/170	0.57 (0.45, 0.73)	48.1	28.6
BRAF mutant	111/195	77/107	0.63 (0.47, 0.85)	44.5	22.4
BRAF mutant without prior BRAFi	51/108	39/55	0.50 (0.32, 0.77)	53.5	31.9
BRAF mutant with prior BRAFi	60/87	38/52	0.73 (0.48, 1.11)	34.2	11.6

Lentelė 4. Bendrasis išgyvenamumas pagal BRAF mutacijos statusą

	Number of Events/Number of Patients		OS HR (95% CI) pembro (both arms combined) vs. IPI	6 month OS rate (%)	
	Pembro	IPI		Pembro	IPI
BRAF wild-type	83/355	58/170	0.55 (0.39, 0.78)	86.0	73.3
BRAF mutant	33/195	27/107	0.63 (0.37, 1.05)	86.6	76.3
BRAF mutant without prior BRAFi	51/108	39/55	0.56 (0.22, 1.46)	93.5	84.6
BRAF mutant with prior BRAFi	24/87	18/52	0.67 (0.36, 1.24)	78.1	66.7

KEYNOTE-006 tyrimo pogrupių pagal BRAF statusą analizė parodė, kad pembrolizumabas labiau negu ipilimumabas pailgina išgyvenamumą iki ligos progresijos bei bendrąjį išgyvenamumą visiems pacientams, neatsižvelgiant į BRAF mutacijos statusą. Pažymėtina, kad poveikis buvo šiek tiek mažesnis pacientams, kuriems buvo BRAF mutacija ir kurie anksčiau buvo gydyti BRAF inhibitoriais. Tačiau būtina atkreipti dėmesį į tai, kad šio tyrimo metu pacientai gavo didesnę negu registruota vaisto dozę (10 mg/kg kas 2 ar 3 savaites), todėl duomenis reikia vertinti atsargiai.

Atsižvelgiant į aukščiau pateiktą medžiagą, Tarnyba informuoja, kad kol kas duomenų apie registruotos dozės efektyvumą skiriant ją pirmaeiliam melanomos gydymui pacientams, kuriems nustatyta BRAF mutacija, Tarnyba neturi.

Viršininkas



Gintautas Barcys