

Originalas nebus siunčiamas



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**

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

2019-06-16 Nr. 11.12) LR-
248

Kopija:
UAB „Merck Sharp & Dohme“
El. paštas: msd_lietuva@merck.com

Į 2019-07-02 Nr.2019/07-95

DĖL PEMBROLIZUMABO (KEYTRUDA) PIRMINĖS PARAIŠKOS PERVERTINIMO

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba), laikydama sveikatos apsaugos ministro 2019 m. liepos mėn. 5 d. įsakymo V-792 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymo Nr. 159 „Dėl ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ pakeitimo“ 2.2 papunkčio pateikia naujai nustatytą pembrolizumabo (Keytruda) terapinės vertės balą.

2019 07 03 d. Tarnyba gavo kompanijos UAB „Merck Sharp & Dohme“ (toliau – Pareiškėjas) raštą nr. (1.22)3R.12568, kuriuo nesutinkama su pembrolizumabo (Keytruda) preparato naujoviškumu ir terapine verte. Pirminio vertinimo metu buvo nustatytas terapinio naujoviškumo balas buvo 3 balai, o terapinės vertės vertės balas buvo 7 balai.

Atliktas pervertinimas remiantis:

- Registruota preparato indikacija: „pembrolizumabas derinyje su chemoterapija pemetreksedu ir platinos vaistiniais preparatais skirtas metastazavusio neplokščialąstelinio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) pirmaeiliam gydymui suaugusiesiems, kurių navikuose nenustatyta epidermio augimo faktoriaus receptoriaus EGFR (angl. *epidermal growth factor receptor*) ar anaplazinės limfomos receptoriaus tirozino kinazės ALK (angl. *anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase*) mutacijų“. Skyrimo sąlyga atitinka registruotą indikaciją. (TLK – 10 kodas C34.)

Pareiškėjas pirminio vertinimo metu (2019 05 23 d.) pembrolizumabo terapinei vertei nustatyti pateikė tarptautinį, multicentrinį, 3 fazės, randomizuotą 2:1, dvigubai aklą placebo kontroliuojamą klinikinį tyrimą *KEYNOTE-189*. Šio klinikinio tyrimo tikslas buvo įvertinti pembrolizumabo, pemetreksedo derinio su chemoterapija (karboplatina arba cisplatina) (n=410) veiksmingumą ir saugumą lyginant su placebo, pemetreksedo ir chemoterapijos (karboplatina arba cisplatina) deriniu (n=206) pacientams, sergantiems, sergantiems metastazavusiu neplokščialąstelinio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV). Į tyrimą įtraukti ≥ 18 m. pacientai, sergantys histologiškai patvirtintu metastazavusiu neplokščialąstelinio plaučių vėžiu (NSLPV) be EGFR ar ALK mutacijų, kuriems anksčiau nebuvo taikytas sisteminis metastazavusios ligos gydymas. Į tyrimą įtrauktų pacientų

funkcinė būklė pagal ECOG – 0 arba 1. Į tyrimą neįtraukti pacientai, kuriems nustatytos aktyvios metastazės CNS, kurie anamnezėje sirgo neinfekciniu pneumonitu, gydytu gliukokortikoidais arba aktyvia autoimunine liga, arba kuriems buvo taikytas sisteminis gydymas imunosupresantais. Dėl padidėjusios pneumonito rizikos pacientai, kuriems per paskutinius 6 mėn. taikyta didesnė kaip 30 Gy dozės plaučių radioterapija, į tyrimą taip pat nebuvo įtraukti.

Tyrimo metu pembrolizumabo, pemetreksedo ir chemoterapijos derinio gr. (toliau – pembrolizumabo derinio gr.) buvo skiriamas pembrolizumabas 200 mg kartu su pemetreksedu 500 mg/m² ir tyrėjo pasirinkta cisplatina (75 mg/m²) arba karboplatina į veną kas 3 savaites 4 ciklus, vėliau gydymą tęsiant pembrolizumabu 200 mg kartu su pemetreksedu 500 mg/m² kas 3 savaites. Placebo, pemetreksedo ir chemoterapijos derinio gr. (toliau – placebo derinio gr.) buvo skiriama placebo kartu su pemetreksedu 500 mg/m² ir tyrėjo pasirinkta cisplatina (75 mg/m²) arba karboplatina į veną kas 3 savaites 4 ciklus, vėliau gydymą tęsiant placebo ir pemetreksedu 500 mg/m² kas 3 savaites.

Pagrindinės vertinamosios baigtys buvo dvi: 1) bendras išgyvenamumas (angl. *overall survival* – OS), kuris apibrėžiamas kaip laikas nuo randomizavimo datos iki mirties nuo bet kokios priežasties ir 2) išgyvenamumas be ligos progresavimo - laikas nuo randomizavimo iki ligos progresavimo datos, arba mirties nuo bet kokios priežasties datos, priklausomai nuo to, kas įvyko anksčiau (angl. *progression-free survival* – PFS).

Antrinės ir žvalgomosios vertinamosios baigtys buvo: 1) objektyvaus atsako dažnis, kuris apibūdinamas kaip pacientų, kuriems nustatytas visiškas ar dalinis atsakas, dalis ir 2) gydymo atsako trukmė, kuri apibrėžiama kaip laikas nuo pirmo dokumentuoto visiško arba dalinio atsako iki ligos progresavimo arba mirties.

Tiek pembrolizumabo derinio gr., tiek placebo derinio gr. pacientų parametrai šiek tiek skyrėsi. Skirtumai pateikiami lentelėje:

	Pembrolizumabo derinio gr.	Placebo derinio gr.
Pacientų skaičius	410	206
Amžius	65 metai (34,0 – 84,0)	63,5 metai (34,0 – 84,0)
ECOG = 0	45,4 %	38,8 %
Niekada nerūkė	11,7 %	12,1 %
Rūkė arba rūko	88,3 %	87,9 %
PD-L1 raiška ≥1%	63,4 %	62,1 %
PD-L1 raiška <1%	31,0 %	30,6 %
Pacientai įtraukti iš Europos	59,3 %	63,6 %
Tyrimo stebėjimo mediana	10,5 mėn. (nuo 0,2 mėn. iki 20,4 mėn.)	
Gydymo vidurkis	7,4 mėn.	5,4 mėn.

Rezultatai:

Vertinant pagrindines vertinamasias baigtis, bendrojo išgyvenamumo mediana nebuvo pasiekta pembrolizumabo derinio gr., o placebo derinio gr. buvo 11,3 mėn. (95 % PI 8,7 – 15,1). Mirties rizikos santykis buvo 0,49; (95% PI 0,38 – 0,64); p<0,001 (remiantis Kaplan – Meier bendrojo išgyvenamumo kreivėmis). Taip pat pateikti 12 mėn. pacientų išgyvenamumo duomenys: 12 mėn. išgyveno 69,2 % (95% PI, 64,1 – 73,8 %) pacientų pembrolizumabo derinio gr. ir 49,4 % (95% PI, 42,1 – 56,2 %) placebo derinio gr. 0,49; (95 % PI 0,38 – 0,64); p<0,001. Išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana pembrolizumabo derinio gr. buvo 8,8 mėn. (95 % PI, 7,6 – 9,2), o placebo derinio grupėje 4,9 mėn. (95 % PI, 4,7 – 5,5). Pembrolizumabo derinys su pemetreksedu bei platinos preparatais statistiškai reikšmingai prailgina išgyvenamumą be ligos progresavimo lyginant su placebo, pemetreksedo ir chemoterapijos grupe: ligos progresavimo arba mirties rizikos santykis 0,52 (95 % PI 0,43 – 0,64); p<0,001.

Vertinant antrines vertinamąsias baigtis, naviko atsaką į gydymą aklų būdu vertino nepriklausomas centrinis radiologinio vertinimo komitetas (*angl. blinded, independent central radiologic review*). Nustatyta, kad statistiškai reikšmingai geresnis objektyvus į gydymą atsako dažnis buvo pembrolizumabo derinio gr. nei placebo derinio gr.: 47,6 % (95 % PI 42,6 – 52,5 %) vs. 18,9 % (95 % PI 13,8 % – 25,0 %); $p < 0,001$. Atsako į gydymą trukmės mediana pembrolizumabo derinio gr. buvo 11,2 (1,1 – 18,0) mėn. ir 7,8 (2,1 – 16,4) mėn. derinio su placebo grupėje.

Saugumas:

KEYNOTE-189 tyrime ≥ 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos (NR) gydymo metu pasireiškė 67,2 % pembrolizumabo derinio gr. ir 65,8 % placebo derinio gr. Bet kuris nepageidaujamas reiškinys dėl kurio turėjo būti nutrauktas gydymas visais į derinius įeinančiais vaistais buvo 13,8 % derinio su pembrolizumabu ir 7,9 % derinio su placebo grupėse; pembrolizumabo ir placebo vartojimą nutraukė atitinkamai 20,2 % ir 10,4 % pacientų.

Dažniausi mirtį sukėlę NR pembrolizumabo derinio gr. įvyko 6,7 %, placebo derinio gr. 5,9 %.

Dažniausios NR (bet kurio laipsnio) pembrolizumabo derinio gr. ir placebo derinio gr. buvo: pykinimas 55,6 % vs. 52,0 %, anemija 46,2 % vs. 46,5 %, nuovargis 40,7 % vs. 38,1 %, vidurių užkietėjimas 34,8 % vs. 31,7 %, viduriavimas 30,9 % vs. 21,3 %.

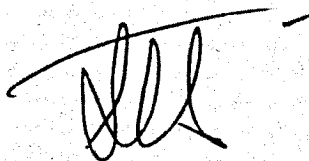
Išvada:

Remiantis *KEYNOTE-189* pateikto klinikinio tyrimo duomenimis, 12 mėnesių pembrolizumabo, pemetreksedo ir placebo derinio gr. išgyveno 69,2 % pacientų, o pembrolizumabo, pemetreksedo ir platinos derinio gr. ir 49,4 % placebo. Ilgalaikio bendrojo išgyvenamumo mediana pembrolizumabo derinio gr. pasiekta nebuvo, placebo derinio gr. bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 11,3 mėn., mirties rizikos santykis buvo 0,49; (95% PI 0,38 – 0,64. Pembrolizumabo derinys su pemetreksedu bei platinos preparatais statistiškai reikšmingai prailgina išgyvenamumą be ligos progresavimo lyginant su placebo, pemetreksedo ir chemoterapijos grupe: pembrolizumabo, pemetreksedo ir placebo derinio gr. mediana buvo 8,8 mėn., o placebo, pemetreksedo ir platinos derinio grupėje 4,9 mėn.

Įvertinus pateiktą informaciją, Tarnyba atkreipia dėmesį, jog duomenys apie bendrąjį išgyvenamumą yra nebrandūs, trumpa tyrimo stebėjimo mediana (10,5 mėn.), reikėtų ilgesnio stebėjimo duomenų, kuriais remiantis būtų galima gauti patikimus duomenis pembrolizumabo grupėje.

Remiantis pateiktais klinikinio tyrimo *KEYNOTE-189* duomenimis, Tarnyba nustato, jog pembrolizumabo terapinė nauda yra nesiskirianti: pranašumas įrodytas tik pagal nevaliđuotas pakaitines vertinamąsias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu (10 balų).

Viršininko pavaduotojas,
laikinai vykdantis viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas