



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

2018-10-02 Nr. 1110/2R-2814

Nr. (1.2.10.3-

2017-11-28 25)10-9551

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

2018-07-20

Nr. (1.2.10.3-
25)10-5542

DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS VAISTINIAM PREPARATUI *KEYTRUDA* (PEMBROLIZUMABAS)

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išagrinėjo UAB „Merck Sharp & Dohme“ (toliau – Pareiškėjas) pateiktą papildomą medžiagą dėl vaistinio preparato *Keytruda* (pembrolizumabas), skiriant metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (toliau – NSLPV) pirmosios eilės gydymui saugusiems pacientams, kurių navikuose PD-L1 raiška naviko proporcijos balais (NPB; angl. *tumour proportion score*) yra $\geq 50\%$, o EGFR ar ALK naviko mutacijų nenustatyta.

Pirminiame *Keytruda* terapinės vertės nustatymo protokole, vaistinis preparatas buvo įvertintas kaip nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu NSLPV, kuriam vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti (naujoviškumas – 4 balai) ir suteikiantis pridėtinę terapinę naudą pacientų, kurie gali gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui (terapinė nauda 7-1 balai). Terapinė nauda buvo sumažinta vienu balu už netiesioginę vertinamąją baigtį (išgyvenamumas be ligos progresijos), be to, nebuvo nustatytas bendrasis išgyvenamumas, o stebėjimo laikas buvo gana trumpas (mediana – 11,2 mėn.).

Pareiškėjas papildomai pateikė 2 raštus (2017 m. lapkričio 23 d. ir 2018 m. liepos 13 d.), kuriuose pateikiami atnaujinti klinikinio tyrimo *Keynote 024* bendro išgyvenamumo rezultatai.

Pareiškėjo papildomai pateikti šaltiniai:

1. J. Brahmer, D. Rodríguez-Abreu, A. Robinson, R. Hui, T. Csőszi, A. Fülöp, M. Gottfried, N. Peled, A. Tafreshi, S. Cuffe, M. O'Brien, S. Rao, K. Hotta, A. Riccio, J. Yang, M.C. Pietanza, M. Reck. *OA 17.06 Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for Advanced NSCLC With PD-L1 TPS $\geq 50\%$. Journal of Thoracic Oncology, Volume 12, Issue 11, S1793-S1794.*
2. *Opinion of the committee for medicinal products for human use on a type II variation to the terms of the marketing authorisation. EMA/CHMP/438382/2018*
3. *Type II variation assessment report. EMA/CHMP/427443/2018*

4. Atnaujinta Preparato charakteristikų santrauka

Pirmasis literatūros šaltinis – pranešimo, pristatyto Pasauliniame plaučių vėžio kongrese 2017 metais, santrauka, publikuota „*Journal of Thoracic Oncology*“. Šie duomenys nevertinami, nes tai yra papildomų klinikinio tyrimų rezultatų santrauka, o ne originalus straipsnis recenzuojamame žurnale. Likę literatūros šaltiniai – Europos vaistų agentūros II tipo variacijos vertinimo pranešimas ir su juo susiję dokumentai, kuriuose analizuojami galutiniai klinikinio tyrimo *Keynote-024* duomenys. Šie šaltiniai vertinami kaip nepriklausomų institucijų ir tarnybų vertinimai.

Remdamiesi Reglamento Nr. 1234/2008 16 straipsniu, „*Merck Sharp & Dohme*“ Europos vaistų agentūrai pateikė II tipo variacijos paraišką dėl *Keynote 024* klinikinio tyrimo duomenų atnaujinimo ir įtraukimo į Preparato charakteristikų santrauką. Europos vaistų agentūra išanalizavusi pareiškėjo pateiktus duomenys, nusprendė atnaujinti pembrolizumabo veiksmingumo duomenis PCS 5.1 skyriuje. Klinikinis tyrimas *Keynote 024* detalai aptartas pirminės paraiškos vertinimo metu (2017-08-25).

Lentelėje žemiau pateikiami pembrolizumabo veiksmingumo duomenys, skiriant jo metastazavusiu NSLPV sergančių saugusių pacientų, kurių navikuose PD-L1 raiška NPB yra $\geq 50\%$, o EGFR ar ALK mutacijų nenustatyta, pirmosios eilės gydymui. Išgyvenamumo be ligos progresavimo (pagrindinė vertinamoji baigtis) ir objektyvaus atsako dažnio duomenys gauti tarpinės (*interim*) analizės metu po 11 mėnesių stebėjimo medianos ir aptarti pirminio paraiškos vertinimo metu. Bendro išgyvenamumo (antrinė vertinamoji baigtis) duomenys gauti galutinės analizės metu po 25 mėnesių stebėjimo medianos.

Lentelė. Keynote 024 veiksmingumo rezultatai

Vertinamoji baigtis	Pembrolizumabas 200 mg kas 3 savaites n=154	Chemoterapija n=151
IBLP		
Reiškinį patyrusių pacientų skaičius (%)	73 (47%)	116 (77%)
Rizikos santykis* (95 % PI)	0.50 (0.37, 0.68)	
p-vertė†	< 0.001	
Mediana mėnesiais (95 % PI)	10.3 (6.7, ND)	6.0 (4.2, 6.2)
Bendras išgyvenamumas		
Reiškinį patyrusių pacientų skaičius (%)	73 (47 %)	96 (64 %)
Rizikos santykis* (95 % PI)	0.63 (0.47, 0.86)	
p-vertė†	0.002	
Mediana mėnesiais (95 % PI)	30.0 (18.3, ND)	14.2 (9.8, 19.0)
Objektyvaus atsako dažnis		
OAD % (95% PI)	45% (37, 53)	28% (21, 36)
Visiško atsako %	4%	1%
Dalinio atsako %	41%	27%
Atsako trukmė‡		
Mediana mėnesiais (ribos)	Nepasiekta (1.9+, 14.5+)	6.3 (2.1+, 12.6+)
%, kai trukmė 6 ir daugiau mėnesių	88%§	59%¶

* Rizikos santykis (pembrolizumabą lyginant su chemoterapija), remiantis stratifikuotu Cox proporcinės rizikos modeliu

† Remiantis stratifikuotu Log rank testu

‡ Remiantis pacientų geriausiu atsaku - patvirtintas visiškas ar dalinis atsakas

§ Remiantis Kaplan-Meier įvertiniais; apima 43 pacientus, kurių atsakas truko 6 mėnesius ar ilgiau

¶ Remiantis Kaplan-Meier įvertiniais; apima 16 pacientų, kurių atsakas truko 6 mėnesius ar ilgiau

ND = nėra duomenų, IBLP – išgyvenamumas be ligos progresavimo, PI – pasikliautinis intervalas, BI – bendras išgyvenamumas, OAD – objektyvaus atsako dažnis

Vaislinio preparato saugumas. Lyginant galutinės analizės duomenis su tarpinės analizės duomenimis, didžiausi pokyčiai susiję su gydymo nutraukimo dažniu dėl nepageidaujamų įvykių

(16,9% galutinėje analizėje vs. 9,1% tarpinėje analizėje) ir nutraukimo dažniu, tiesiogiai susijusiu su vaistų naudojimu (13,6% vs. 7,1%). Šie pokyčiai siejami su 14 mėnesių ilgesne pembrolizumabo vartojimo trukme.

Lyginant su tarpinės analizės duomenimis, papildomu stebėjimo laikotarpiu nustatytos 3 sunkios nepageidaujamos reakcijos, siejamos su pembrolizumabu: gerklų edema, virusinis meningitas ir pneumonitas.

Kitose nepageidaujamų įvykių kategorijose reikšmingų pokyčių lyginant su tarpinės analizės nenustatyta, saugumo profilis išliko panašus kaip skelbta po tarpinės analizės. Su gydymu susijusių 3-5 laipsnio nepageidaujamų įvykių dažnis buvo didesnis chemoterapijos grupėje lyginant su pembrolizumabo grupe (53,3% vs. 31,2%). Dažniausiai pasireiškę 3-5 laipsnio nepageidaujami įvykiai pembrolizumabo grupėje: viduriavimas (3,9%) ir pneumonitas (3,2%). Dažniausiai pasireiškę 3-5 laipsnio nepageidaujami įvykiai chemoterapijos grupėje: anemija (19,3%), neutropenija (13,3%), trombocitų kiekio sumažėjimas (6,7%), trombocitopenija (5,3%), neutrofilų kiekio sumažėjimas (4,7%) ir nuovargis (3,3%). Sunkių nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo panašus abejose grupėse – 51,3% pembrolizumabo grupėje ir 46,7% chemoterapijos grupėje. Dažniausiai pasireiškę sunkūs nepageidaujami įvykiai pembrolizumabo grupėje: pneumonitas (5,2%), skystis pleuros ertmėje (3,9%), apatinių kvėpavimo takų infekcijos (3,2%). Dažniausiai pasireiškę sunkūs nepageidaujami įvykiai chemoterapijos grupėje: pneumonija (6,7%), anemija (3,3%).

Terapinė nauda:

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 sukeliamas 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 (kaip vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lydintios ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

Išvada

Terapinė vertė balais – 11 balų

Pembrolizumabas – humanizuotas monokloninis antikūnas, skirtas metastazavusio NSLPV pirmos eilės gydymui suaugusiems pacientams, kurių navikuose PD-L1 raiška NPB \geq 50%, o EGFR ar ALK naviko mutacijų nenustatyta. Pirminės paraiškos vertinimo metu vaistinio preparato

naujoviškumas įvertintas 4 balais, kaip nauja veiklioji medžiaga NSLPV, kuriam vaistai kompensuojami, gydyti.

Remiantis papildomai pateiktais duomenimis (stebėjimo laiko mediana 25 mėnesiai), bendro išgyvenamumo mediana pembrolizumabo grupėje buvo reikšmingai ilgesnė nei kontrolinėje chemoterapijos grupėje, atitinkamai 30 mėn. (95% PI 18,3-nepasiekta) ir 14,2 mėn. (9,8-19,0). Papildomai pateikti duomenys suteikė trūkstamos informacijos dėl vaistinio preparato veiksmingumo, todėl terapinė nauda vertinama 7 balais. Pembrolizumabas suteikia papildomos terapinės naudos daliai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu.

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

CADTH (Kanada)	<p>pERC recommends reimbursement of pembrolizumab (Keytruda) conditional on the cost-effectiveness being substantially improved to an acceptable level. pERC made this recommendation because it was satisfied that there is a net overall clinical benefit with pembrolizumab compared with platinum-doublet chemotherapy, based on the statistically and clinically meaningful improvements in progression-free survival, improved overall survival, durable response, meaningful reduction in the toxicity profile and delay in deterioration in quality of life.</p> <p>https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_nsc_c_1stln_fn_rec.pdf</p>
SMC (Škotija)	<p>Pembrolizumab (Keytruda®) is accepted for restricted use within NHS Scotland. Indication under review: As monotherapy for the first-line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC) in adults whose tumours express programmed death ligand 1 (PD-L1) with a $\geq 50\%$ tumour proportion score (TPS) with no epidermal growth factor receptor (EGFR) or anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive tumour mutations.</p> <p>SMC restriction: treatment with pembrolizumab is subject to a two-year clinical stopping rule.</p> <p>In a randomised, open-label, phase III study, treatment with pembrolizumab provided an additional 4.3 months of progression free survival compared to standard of care. This SMC advice takes account of the benefits of a Patient Access Scheme (PAS) that improves the cost-effectiveness of pembrolizumab. This advice is contingent upon the continuing availability of the PAS in NHS Scotland or a list price that is equivalent or lower.</p> <p>This advice takes account of the views from a Patient and Clinician Engagement (PACE) meeting</p> <p>https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-fullsubmission-123917/</p>
HAS (Prancūzija)	<p>KEYTRUDA is a therapeutic option in adult patients with locally advanced or metastatic NSCLC with PD-L1 tumor expression ($\geq 1\%$) after failure of at least one prior chemotherapy. In the absence of comparative data, its place vis-à-vis nivolumab is not known. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2774645/fr/keytruda-pembrolizumab-anticorps-anti-pdl1-cbnpc-1ere-ligne</p>
NICE (Jungtinė Karalystė)	<p>Pembrolizumab is recommended as an option for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) in adults whose tumours express PD-L1 (with at least a 50% tumour proportion score) and have no epidermal growth factor receptor- or anaplastic lymphoma kinase-positive mutations, only if:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab is stopped at 2 years of uninterrupted treatment or earlier in the event of disease progression and • the company provides pembrolizumab according to the commercial access agreement. <p>https://www.nice.org.uk/guidance/ta531/chapter/1-Recommendation</p>
TLV (Švedija)	<p>Uncertainty is judged to be high and is primarily whether patients are being treated for progression or if treatment is terminated before progression at a certain predetermined time (stop rule). There is also a high degree of uncertainty about the effect of Keytruda beyond clinical studies, as well as the treatment given in the second line.</p> <p>https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac338ea/1510316399554/Kunskapsunderlag_keytruda_forsta_linjen_icke_smacellig_lungcancer.pdf</p>
iQwig (Vokietija)	<p>There is a hint of considerable added benefit in comparison with the appropriate comparator therapy – particularly due to the prolonged overall survival.</p> <p>https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/pembrolizumab-in-non-small-cell-lung-cancer-hint-of-considerable-added-benefit.7871.html</p>

Viršininkas



Gintautas Barcys