



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
El. paštas: liudvika.starkiene@novartis.com,
ramune.lauciuviene@novartis.com

2010-10-05 Nr. 123.1/1R-
2365
I Nr.

**DĖL VAISTINIO PREPARATO RIBOCIKLIBO (KISQALI) PARAIŠKOS ĮTRAUKTI Į
KOMPENSUOJAMŲJŲ VAISTŲ SĄRAŠUS IŠSAMIAUS VERTINIMO REZULTATŲ**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) įvertino SIA Novartis Baltics Lietuvos filialo (toliau – Pareiškėjas) pateiktos vaistinio preparato ribociklibo (Kisqali) paraiškos (toliau – Paraiška) (*Kisqali skirtas vartoti derinyje su aromatazės inhibitoriumi skirtas moterų po menopauzės, lokaliai progresavusio ar metastazavusio krūties vėžio, kai nustatoma hormonų receptorių (HR) ir nenustatoma žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus 2 (angl. human epidermal growth factor receptor 2 – HER2) rodmenis, gydymui kaip pradinė endokrininė terapija.*

Moterims prieš menopauzę arba perimenopauzės laikotarpiu endokrininę terapiją reikia skirti kartu su liuteinizuojančių hormonų atpalaiduojančio hormono (LHAH) agonistu.) įtraukti vaistinį preparatą į kompensuojamųjų vaistų sąrašą I-IV skyriuose pateiktą informaciją apie vaistinio preparato palyginamąjį efektyvumą, palyginamąjį saugumą, klinikinį veiksmingumą bei atliko paraiškos farmakoekonominės analizės įvertinimą. Prašome papildomai pateikti informaciją ir atsakyti į klausimus pagal paraiškos dalis:

1. Palyginamasis efektyvumas:

1.1. Pareiškėjo prašoma pateikti duomenis, kiek iš įtrauktų pacientų į klinikinį tyrimą MONALEESA-2 atitiko krūties vėžio potipius, *Luminal A* ir *Luminal B*. Tarnyba prašo pakomentuoti šių netolygumų įtaką galutiniams tyrimo rezultatams (bendram išgyvenamumui ir išgyvenamumui be ligos progreso), atsižvelgiant į tai, kad *Luminal B* pacientai pasižymi blogesne prognoze.

2. Palyginamasis saugumas: klausimai neteikiami.

3. Klinikinis veiksmingumas:

3.1. Atsižvelgiant į tai, kad po antrosios bendrojo išgyvenamumo (BI) tarpinės analizės duomenys nebrandūs (BI mediana pasiekta placebo ir letrozolio derinio gr.), prašome, jei įmanoma, pateikti naujesnius trečiosios BI tarpinės analizės duomenis. Jeigu tokių duomenų nėra, prašome pateikti koreliaciją tarp išgyvenamumo be ligos progresavimo ir BI.

3.2. Šiuo metu į kompensuojamųjų vaistų A sąrašą metastazavusiam krūties vėžiui gydyti yra įtrauktas abemaciclibas, su skyrimo sąlyga: “*Skiriamas moterų lokaliai išplitusiam ar metastazavusiam krūties vėžiui, kai nustatomas teigiamas hormonų receptorių ir žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptorių 2 yra neigiamas, gydyti derinant su fulvestrantu (nepriklausomai nuo menopauzės statuso) kaip pradinė endokrininė terapija, arba moterims, kurioms prieš tai jau buvo skirta endokrininė terapija lokaliai išplitusiam ar metastazavusiam*

krūties vėžiui. Moterims prieš menopauzę ir perimenopauzės laikotarpiais endokrininę terapiją reikia derinti su gydymu liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono agonistu“. Siūloma kompensuoti ribociklibo indikacija ir į MONALEESA-2 įtrauktų pacienčių populiacija atitinka dalį abemaciklibo kompensuojamos indikacijos (abemaciklibą galima skirti nepriklausomai nuo menopauzės statuso, o ribociklibą – pomenopauziniame laikotarpyje). Todėl Pareiškėjo yra prašoma atlikti ribociklibo kartu su letrozoliu netiesioginį palyginimą su ribociklibu kartu su fulvestrantu, abemaciklibo (tik su fulvestrantu) bei gydymo fulvestranto monoterapija, norint pagrįsti ribociklibo klinikinį veiksmingumą.

- 3.3. Šiuo metu siūlomas kompensuoti vaistinis preparatas palbociklibas (*IBRANCE skirtas lokaliai progresavusiam arba metastazavusiam krūties vėžiui gydyti, kuriame yra hormonų receptorių (HR), o žmogaus epidermio augimo faktoriaus 2-ojo tipo receptorių (HER2) rodmuo neigiamas, vaisto skiriant: 1) kartu su aromatazės inhibitoriumi; 2) kartu su fulvestrantu moterims, kurioms prieš tai taikyta endokrininė terapija*“. Siūloma kompensuoti ribociklibo indikacija ir į MONALEESA-2 įtrauktų pacienčių populiacija atitinka dalį palbociklibo kompensuojamos indikacijos (palbociklibą galima skirti nepriklausomai nuo menopauzės statuso, o ribociklibą – pomenopauziniame laikotarpyje). Todėl rekomenduojame Pareiškėjui atlikti netiesioginį palyginimą tarp ribociklibo (skiriant jį su fulvestrantu bei su letrozoliu) ir palbociklibo (skiriant jį su fulvestrantu bei su letrozoliu), norint suteikti papildomos informacijos apie ribociklibo klinikinį veiksmingumą.
- 3.4. Paraiškoje nurodyta (paraiškos punktas 1.1.3.4), kad „*Bendrosios sveikatos būklės ar gyvenimo kokybės įvertinimo duomenys neparodė kliniškai reikšmingų skirtumų tarp Kisqali ir letrozolo bei placebo ir letrozolo vartojusių grupių*“ (angl. “*No clinically meaningful changes from baseline and no clinically meaningful differences between treatment groups were observed for EORTC QLQ-C30 sub-scales (functional or symptom scales), QLQ-BR23 and EQ-5D-5L VAS scores*”), tačiau nėra pateikta jokių tai pagrindžiančių duomenų. Prašome pagrįsti šį teiginį ir pateikti publikacijas, kuriose yra paskelbti gyvenimo kokybės rezultatai.

4. Farmakoekonominė analizė:

- 4.1. Paraiškoje pateikti EQ-5D duomenys nėra pakankamai išsamūs jų kokybei įvertinti: nėra aišku, kiek kartų pacientai pildė klausimynus, kokie intervalai buvo tarp klausimynų pildymo bei kiek kartų klausimynas buvo pildomas iki ligos progresavimo bei po jo. Prašome pateikti išsamesnius EQ-5D klausimynų duomenų rezultatus, jų rinkimo metodikos aprašymą bei papildyti paraišką šiuos duomenis pagrindžiančiais šaltiniais.
- 4.2. Atkreipiame dėmesį, kad pateiktame modelyje naudojami Didžiosios Britanijos mirtingumo duomenys, prašome pakeisti šiuos duomenis Lietuvos populiacijos mirtingumo duomenimis arba pagrįsti jų mažareikšmiškumą analizės rezultatams.
- 4.3. Atkreipiame dėmesį, kad pateiktame modelyje naudojamos išgyvenamumo be ligos progresavimo duomenų kreivės po 31 mėn. nuo gydymo pradžios susilieja, taip pat nėra ilgalaikių bendrojo išgyvenamumo duomenų, todėl ilgalaikis vaistinio preparato efektyvumas lyginant su palyginamuoju gydymu nėra aiškus. Taip pat, ryšio tarp išgyvenamumo be ligos progresavimo bei bendrojo išgyvenamumo stiprumas nėra aiškus. Atsižvelgiant į tai, kad pagrindinės analizės laiko perspektyva yra 40 metų, o ją trumpinant inkrementinis kaštų naudingumo santykis didėja, daroma išvada, jog analizėje didžioji dalis inkrementinių kokybiškų gyvenimo metų (angl. *quality adjusted life years*, QALY) yra sukuriama ilguoju laikotarpiu, kuriam būdingas didelis neapibrėžtumas. Prašome paaiškinti, kaip siūloma mažinti galimus neapibrėžtumus. Taip pat siūlome pateikti analizės rezultatus, kombinuojant ilgos ir trumpesnės laiko perspektyvų rezultatus pagal jiems priskirtas tikimybes.
- 4.4. Atsižvelgiant į 3.1 bei 3.2 punktuose išvardintus argumentus, prašome pateikti ribociklibo ir letrozolio derinio kaštų naudingumo palyginimus su ribociklibu derinyje su fulvestrantu, abemaciklibu derinyje su fulvestrantu, palbociklibu (skiriant jį su fulvestrantu arba letrozoliu) bei fulvestranto monoterapija.

Atkreipiame dėmesį, kad Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo, patvirtinto Įsakymu, 20¹² punktas numato, kad ištaisyti nustatytus paraiškų trūkumus galite per 60 kalendorinių dienų nuo šio rašto gavimo. Jeigu per 60 kalendorinių dienų Pareiškėjas nepateikia papildomos informacijos arba raštiškai nepraneša apie poreikį pratęsti šį terminą, Tarnyba tęsia vertinimą ir išvadas bei rekomendaciją formuoja remiantis priimant Paraišką gauta informacija. Papildomai informuojame, kad Pareiškėjas paraiškos duomenis gali tikslinti tik vieną kartą. Jeigu turite papildomų klausimų dėl paraiškos tikslinimo, prašome kreiptis el. p.: stv@vvkt.lt.

Viršininkas



Gytis Andrulionis