



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS
SVEIKATOS TECHNOLOGIJŲ VERTINIMO SKYRIUS**

REKOMENDACIJA

*Trastuzumabo emtansinas, Kadcyła, milteliai infuzinio
tirpalo koncentratui, 100 mg, 160 mg*

UAB Roche Lietuva

Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos Sveikatos technologijų vertinimo skyrius išnagrinėjo viršuje paminėto vaistinio preparato duomenis ir pateikia rekomendaciją Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių kompensavimo komisijai.

1. INDIKACIJA

Kadcyła monoterapijai yra skirtas teigiamą HER2 rodmenį turinčiu ankstyvuojų krūties vėžiu sergančių suaugusių pacientų adjuvantiniam gydymui, kuriems po neoadjuvantinio taksanų vartojimu pagrįsto gydymo ir į HER2 nukreiptos terapijos yra likutinė invazinė krūties ir (ar) limfmazgių liga.

2. DOZAVIMAS

Rekomenduojamoji trastuzumabo emtansino dozė yra 3,6 mg/kg kūno masės, leidžiama į veną infuzijos būdu kas 3 savaites (21 dienos ciklas).

Pradinė dozė skiriama 90 minučių trukmės infuzija į veną. Infuzijos metu ir dar bent 90 minučių po pirmosios infuzijos pacientus reikia stebėti, ar neatsiras karščiavimas, šaltkrėtis ar kitos su infuzija susijusios reakcijos. Infuzijos vietą reikia atidžiai stebėti dėl galimos poodinės infiltracijos atsiradimo infuzijos.

Jeigu ankstesnė infuzija buvo gerai toleruojama, kitas trastuzumabo emtansino dozes galima sulašinti per 30 minučių. Pacientus reikia stebėti infuzijos metu ir dar bent 30 minučių po infuzijos.

Jeigu pacientui atsiranda su infuzija susijusių simptomų, trastuzumabo emtansino infuziją reikia sulėtinti arba laikinai sustabdyti. Pasireiškus pavojų gyvybei keliančioms reakcijoms į infuziją, trastuzumabo emtansino infuziją reikia nutraukti.

Gydymo trukmė

Ankstyvasis krūties vėžys (AKV): pacientai turi gauti 14 ciklų gydymą, nebent pasireikštų ligos atkrytis arba nebepriimtinas toksinis poveikis.

3. VAISTINIO PREPARATO PRIEINAMUMAS

Registravimo data: 2013-11-15

4. INFORMACIJA APIE BŪKLĘ

Krūties vėžys (TLK-10-AM kodas C50) yra dažniausia moterų onkologinė liga pagal sergamumą ir moterų mirčių skaičių nuo vėžio tiek pasaulyje, tiek Lietuvoje.

Tai patvirtina 2016 metų duomenys (Causes of death — standardised death rate, EU-28, 2016 (per 100 000 inhabitants) HLTH19-LT.png). Apie 14 % ankstyvuojų krūties vėžiu (aKV) sergančių pacientų, kurių liga dar lokalizuojasi tik krūties audinyje ir regioniniuose limfmazgiuose, navikuose yra padidėjusi HER2 (angl. - human epidermal growth factor receptor 2) raiška [2]. Tokie navikai klasifikuojami kaip HER2-teigiami krūties vėžiai. Negydomi, jie būna didesni, dažniau atsikartoja ir yra sunkesnės klinikinės eigos negu HER2-neigiami krūties vėžiai [3-7].

Ankstyvojo KV gydymo tikslai yra išgydymas, ir aKV progresavimo į neišgydomą metastatinę krūties vėžio (mKV) ligą prevencija. Metastatinės KV ligos klinikinės išėitys sąlygoja prastą sveikatą, dideles išlaidas sveikatai ir socialinę naštą visuomenei [8-9]. Šiuolaikinis HER2-teigiamo aKV gydymas apima HER2 taikinių terapijos, chemoterapijos, chirurgijos, radioterapijos ir hormonų terapijos kombinacijas. Sisteminė HER2 taikinių terapija gali būti skiriama kaip neoadjuvantinė ir adjuvantinė dalis bendro aKV gydymo, siekiant sumažinti ligos atsikartojimo riziką. Po standartinės neoadjuvantinės terapijos UK (pastaba – cituojamose publikacijose iš esmės sutampanti su šiuo metu LT taikoma neoadjuvantine), maždaug 60% pacientams fiksuojamas patologinis pilnas atsakas (pPA) [10-17]. Maždaug 40% pPA pasiekti nepavyksta ir fiksuojama likutinė invazinė liga (LIL), kurios didesnė atsikartojimo rizika ir prastesnė klinikinė prognozė (bendrasis išgyvenamumas), lyginant su pPA pasiekusiais atvejais, yra aiškiai pademonstruota [18-21]. Būtent šiai daliai (LIL po šiuo metu taikomo adjuvantinio gydymo) pacientų Lietuvoje nėra taikomas atsakui-adaptuotas (atsakui į jau taikytą neoadjuvantinį gydymą adaptuotas) gydymas, t.y. pPA pasiekę ir pPA nepasiekę toliau gydomi vienodai, neatsižvelgiant į skirtingas šių dviejų sveikatos būklių (pPA ir likutinės invazinės arba mikrometastatinės) eigos rizikas ir išgyvenamumo prognozes (mažesnė bendrojo išgyvenamumo tikimybė) [18-21].

Pilno patologinio atsako (pPA) pasiekimas yra reikšmingo ilgalaikio bendrojo išgyvenamumo, išgyvenamumo be ligos įvykio (angl. event-free survival - EFS), ir išgyvenamumo be tolimojo ligos įvykio (angl. *distant disease-free survival (DDFS)*) tikimybės padidėjimo prediktorius būtent HER2-teigiamo KV atveju [36,37]. Pilno patologinio atsako (pPA) pasiekimas yra FDA ir EVA pripažinta surogatinė gydymo efektyvumo vertinamoji baigtis, kuria vadovaujantis priimami šių institucijų reguliaciniai/licencijuojantys sprendimai [40-42]. Be to, keletas metaanalizių ir HER2-taikinių terapijos klinikinių tyrimų rodo, kad pacientų, kuriems po neoadjuvantinio gydymo nustatoma LIL, bendrojo išgyvenamumo prognozė (mirties įvykio dažnis) reikšmingai prastesnė, o atkryčio dažniai reikšmingai didesni [36-39].

Savalaikis ir nuoseklus įrodymais pagrįsto gydymo taikymas kuo tiksliau individualizuotoms (ligos eigos prasme) klinikinėms situacijoms aKV atveju yra galimybė padidinti išgydytų atvejų dalį ir taip sumažinti klinikinę, socialinę ir ekonominę mKV naštą.

Krūties vėžio stadija nustatoma vadovaujantis Tarptautinės vėžio draugijų sąjungos patvirtinta TNM klasifikacija.

Krūties vėžio stadijos:

1 stadija – piktybinio krūties naviko skersmuo neviršija 2 cm, nėra ligos metastazių pažasties limfmazgiuose ir kituose kūno organuose.

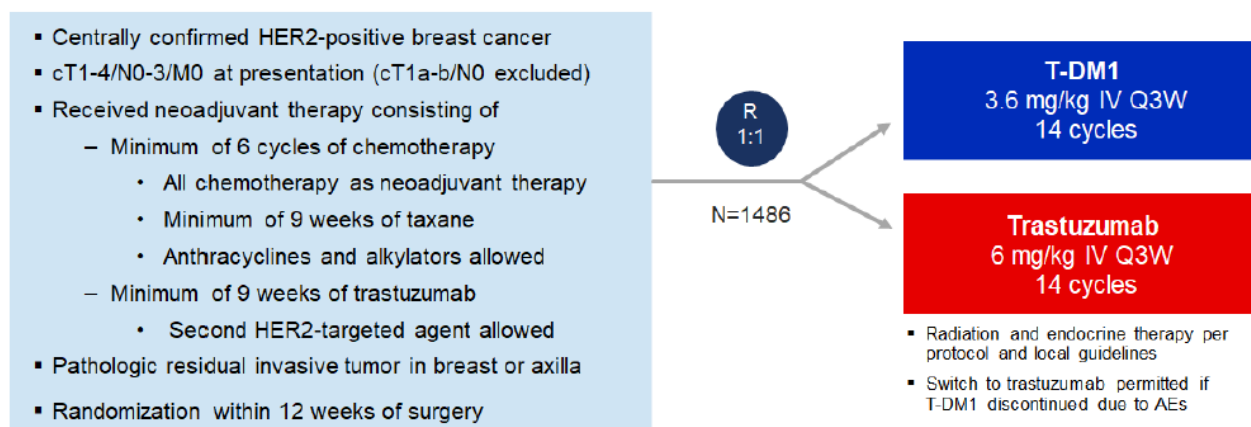
2 stadija – naviko skersmuo yra tarp 2 ir 5 cm, gali būti pažeisti atitinkamos pusės pažasties limfmazgiai, nėra metastazių kituose kūno organuose.

3 stadija – navikas didesnis nei 5 cm, gali būti suaugęs su aplinkiniais audiniais, tokiais kaip oda, krūtinės raumenimis, gali būti pažeisti pažasties limfmazgiai, nėra metastazių kituose organuose.

4 stadija – navikas gali būti bet kokio dydžio, gali būti pažeisti artimiausi limfmazgiai, bet svarbiausia – yra vėžio metastazių kituose tolimuose kūno organuose.

5. PALYGINAMOJO EFEKTYVUMO SANTRAUKA

KATHERINE – tarptautinis, daugiacentris, 1:1 randomizuotas, atviras, 3 fazės klinikinis tyrimas. Į šį tyrimą įtrauktos teigiamą HER2 rodmenį turinčios ir ankstyvuojų krūties vėžiu sergančios suaugusios pacientės, kurioms po neoadjuvantinio taksanų ir trastuzumabo (su ar be antraciklinais) vartojimu pagrįsto gydymo ir į HER2 nukreiptos terapijos buvo nustatyta likutinė invazinė krūties ir (ar) limfmazgių liga, adjuvantiniam gydymui. Pav.1 KATHERINE studijos schema.



Stratification factors:

- Clinical presentation: Inoperable (stage cT4 or cN2–3) vs operable (stages cT1-3N0-1)
- Hormone receptor: ER or PR positive vs ER negative and PR negative/unknown
- Preoperative therapy: Trastuzumab vs trastuzumab plus other HER2-targeted therapy
- Pathological nodal status after neoadjuvant therapy: Positive vs negative/not done

Pav.1 KATHERINE studijos schema.

Į tyrimą buvo įtrauktos suaugusios moterys, teigiamą HER2 rodmenį turinčios ir ankstyvuojų krūties vėžiu sergančios suaugusios pacientės, kurioms po neoadjuvantinio taksanų ir trastuzumabo (su ar be antraciklinais) vartojimu pagrįsto gydymo ir į HER2 nukreiptos terapijos buvo nustatyta likutinė invazinė krūties ir (ar) limfmazgių liga. Tokia populiacija atitinka vertinamą indikaciją.

Pagrindiniai įtraukimo į KATHERINE tyrimą kriterijai:

- Amžius ≥ 18 m.
- HER2 teigiamas krūties vėžys
- Histologiškai patvirtinta invazinė karcinoma
- Ligos stadija: T1–4, N0–3, M0 (išskyrus T1a/bN0)

5. Pabaigtas priešoperacinis sisteminis gydymas susidedantis iš chemoterapijos ir gydymo nukreipto prieš HER2. Sisteminis gydymas turėjo susidėti bent iš 6 chemoterapijos ciklų. Sisteminio gydymo trukmė turėjo būti bent 16 sav. Sisteminio gydymo metu trastuzumabas turėjo būti skiriamas bent 9 savaites, bent 9 savaites turėjo būti skiriama ir chemoterapija taksanų pagrindu. Pacientams taip pat galėjo būti taikoma intensyvi chemoterapija (angl. dose-dense chemotherapy), tokiu atveju minimali gydymo trukmė taksanais ir trastuzumabu yra 8 sav. Pacientams taip pat galėjo būti skiriama padidintų dozių (angl. dose-escalated) 225mg/m² intensyvi chemoterapija paklitakseliu per 6 sav.
6. Kliniškai matomos ligos chirurginis pašalinimas iš krūties ir limfmazgių
7. Nustatyta liekamoji liga (angl. *residual disease*) limfmazgiuose arba krūtyje
8. Intervalas nuo operacijos iki randomizacijos ≤12 sav.
9. Žinomas hormonų receptorių statusas
10. ECOG 0 arba 1
11. Prognozuojama gyvenimo trukmė ≥ 6 mėn

Pagrindiniai atmetimo į KATHERINE tyrimą kriterijai:

1. IV st. Krūties vėžys
2. Makroskopiškai matoma liekamoji liga arba atsinaujinusi liga (angl. *recurrent disease*) po priešoperacinio gydymo ir operacijos
3. NYHA ≥ II arba kairiojo skilvelio išmetimo frakcija < 40 proc.
4. Anamnezėje buvusi ekspozicija antraciklinams viršijanti:
 - Doksorubicinui > 240 mg/m²
 - Epirubicinui arba Liposominiam Doxorubicino Hydrochloridui (Myocet®) > 480 mg/m²
 Kitiems antraciklinams viršijant dozes ekvivalentines doksorubicino > 240mg/m²

Tyrimo metu taikytas gydymas:

Trastuzumabo emtansinas (3,6 mg / kg) ir trastuzumabas (6 mg / kg) buvo skiriami į veną kas 3 savaites 14 ciklų. Buvo paskirta įsotinamoji trastuzumabo dozė (8 mg / kg), jei nuo ankstesnės dozės praėjo daugiau nei 6 savaitės. Pacientai, kurie anksti nutraukė gydymą trastuzumabu emtansinu dėl išryškėjusio toksinio poveikio galėjo tęsti gydymą trastuzumabu 14 ciklų pagal tyrėjo diskreciją.

Rezultatai KATHERINE tyrimo:

Veiksmingumo rezultatai vertinti visų randomizuotų pacientų populiacijoje (angl. Intention-to-treat population). Preparato saugumas buvo vertintas pacientams, kurie gavo bent vieną trastuzumabo emtansino dozę.

Pradinės tiriamųjų charakteristikos pateiktos lentelėje (Lentelė 1). Tiriamųjų charakteristikos gana homogeniškos abiejose grupėse. Tačiau pateiktoje lentelėje nesimato, kiek pacientų prieš tai neoadjuvantiniam gydymui buvo skirta taksanų grupės medikamentų

Lentelė 1. Pradinės tiriamųjų charakteristikos klinikiniame tyrime KATHERINE

Characteristics	Trastuzumab (N=743)	Trastuzumab emtansine (N=743)
Age, years		
Median (range)	49 (23–80)	49 (24–79)
Age group, n (%)		

Characteristics	Trastuzumab (N=743)	Trastuzumab emtansine (N=743)
<40	153 (20.6)	143 (19.2)
40–64	522 (70.3)	542 (72.9)
65–74	61 (8.2)	56 (7.5)
≥75	7 (0.9)	2 (0.3)
Region, n (%)		
North America	164 (22.1)	170 (22.9)
Western Europe	403 (54.2)	403 (54.2)
Rest of world	176 (23.7)	170 (22.9)
Race or ethnic group^a, n (%)		
American Indian ^b or Alaska Native	50 (6.7)	36 (4.8)
Asian	64 (8.6)	65 (8.7)
Black or African American	19 (2.6)	21 (2.8)
White	531 (71.5)	551 (74.2)
Multiple/Unknown/Other	79 (10.6)	70 (9.4)
Prior use of anthracycline, n (%)	564 (75.9)	579 (77.9)
Clinical stage at presentation, n (%)		
Inoperable (Stage T4 Nx M0 or Tx N2–3 M0)	190 (25.6)	185 (24.9)
Operable (Stages T1–3 N0–1 M0)	553 (74.4)	558 (75.1)
Hormone receptor status, n (%)		
ER-negative and PR-negative or status unknown	203 (27.3)	209 (28.1)
ER-positive, PR-positive, or both	540 (72.7)	534 (71.9)
Menopausal status at screening, n (%)		
Pre-menopausal	413 (55.6)	399 (53.7)
Post-menopausal	330 (44.4)	344 (46.3)
Neoadjuvant HER2-targeted therapy, n (%)		
Trastuzumab alone	596 (80.2)	600 (80.8)
Trastuzumab + pertuzumab	139 (18.7)	133 (17.9)
Trastuzumab + other HER2-targeted therapy ^c	8 (1.1)	10 (1.3)
Primary tumour stage (at definitive surgery), n (%)		
ypT0, ypT1a, ypT1b, ypT1mic, ypTis	306 (41.2)	331 (44.5)
ypT1 ^d /ypT1c	184 (24.8)	175 (23.6)
ypT2	185 (24.9)	174 (23.4)
ypT3	57 (7.7)	51 (6.9)
ypT4, ypT4a, ypT4b, ypT4c	9 (1.2)	7 (0.9)
ypT4d	1 (0.1)	5 (0.7)
ypTX	1 (0.1)	0
Regional lymph node stage (at definitive surgery), n (%)		
ypN0	335 (45.1)	344 (46.3)
ypN1	213 (28.7)	220 (29.6)
ypN2	103 (13.9)	86 (11.6)
ypN3	30 (4.0)	37 (5.0)
ypNX ^e	62 (8.3)	56 (7.5)
Pathological nodal status evaluated after neoadjuvant therapy, n (%)		
Node-positive	346 (46.6)	343 (46.2)
Node-negative/not done	397 (53.4)	400 (53.8)

Characteristics	Trastuzumab (N=743)	Trastuzumab emtansine (N=743)
RID ≤1 cm and negative axillary lymph nodes (ypT1a, ypT1b, ypT1mic and ypN0)	161 (21.7)	170 (22.9)
<p>i. Footnotes: Please note that staging at initial diagnosis refers to clinical staging, staging at definitive surgery refers to pathologic staging. aRace or ethnic group was reported by the investigators. bIncludes North, Central and South American Indians. cOther HER2-targeted agents were neratinib, dacomitinib, afatinib and lapatinib. dFive patients had ypT1 disease without further subspecification. eIf extensive axillary evaluation was done prior to neoadjuvant therapy or if sentinel lymph nodes were evaluated before neoadjuvant therapy and were found not to involve tumour or had only micrometastases, further axillary evaluation was not required and the patient was classified as "not done" with respect to this variable.</p> <p>ii. Abbreviations: ER: oestrogen receptor; HER2: human epidermal growth factor receptor 2; PR: progesterone receptor; RID: residual invasive disease.</p>		

Pagrindinė vertinamoji baigtis tyrime:

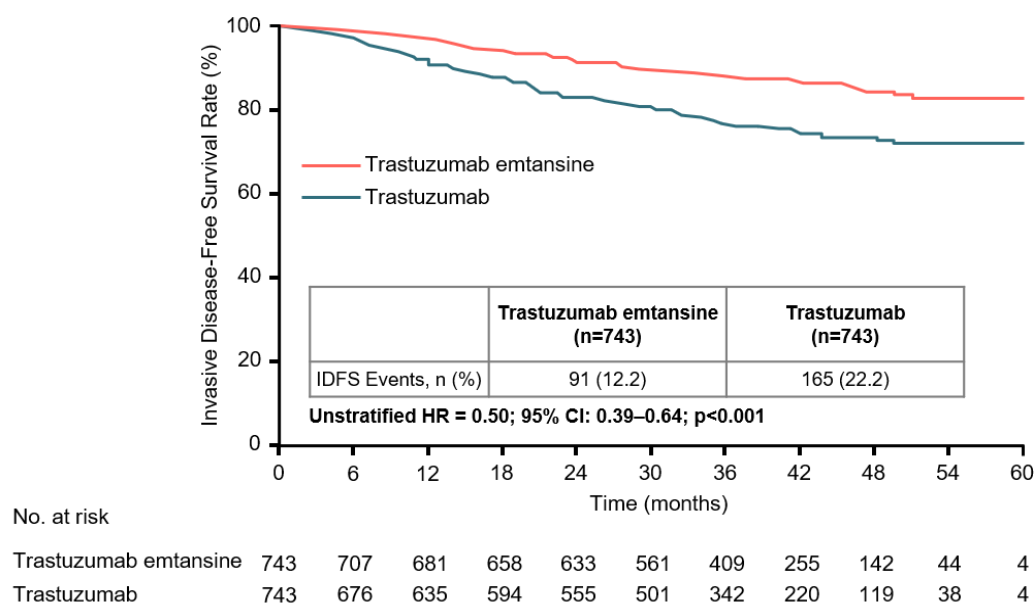
Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be invazinės ligos (angl. invasive disease-free survival, IDFS). Į šią vertinamąją baigtį nebuvo įtraukti pirminiai ne krūties navikai. Pagrindinė vertinamoji baigtis apibrėžiama kaip laikas nuo randomizacijos iki įvykių:

- ipsilateralinio invazinio krūties tumoro recidyvas;
- ipsilateralinio vietinio-regioninio invazinio krūties vėžio recidyvas;
- tolimieji recidyvai;
- kontralateralinio invazinio krūties vėžio nustatymas
- mirtis dėl bet kokios priežasties.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be invazinės ligos (angl. invasive disease-free survival, IDFS). Pirminė veiksmingumo analizė atlikta įvykus 256 IDFS įvykiams, laikantis iš anksto nurodyto statistinės analizės plano. Klinikinė šios analizės pabaigos data buvo 2018 m. liepos 25 d., Tada vidutinė stebėjimo trukmė ITT populiacijoje trastuzumabo emtansino grupėje buvo 41,4 mėnesio (0,1–62,7) ir 40,9 mėnesio (0,1–62,6) trastuzumabo grupėje. Nustatyta, jog trastuzumabo emtansinas sumažino IDFS reiškinio riziką 50 proc., palyginti su trastuzumabu (HR = 0,50; 95 proc. PI: 0,39–0,64; p <0,001)

Invazinė liga nustatyta 91 pacientui (12,2 proc.) trastuzumabo emtansino grupėje ir 165 pacientui (22,2 proc.) trastuzumabo grupėje. Trejų metų trukmės IDFS rodikliai buvo 77,0 proc. (95 proc. PI: 73,8–80,3) trastuzumabo grupėje iki 88,3 proc. (95 proc. PI: 85,8–90,7) trastuzumabo emtansino grupėje.

IDFS rezultatai pateikiami apačioje Lentelė Nr. 2.



Abbreviations: CI: confidence interval; HR: hazard ratio; IDFS: invasive disease-free survival; ITT: intention-to-treat.
Source: von Minckwitz G *et al.* 2019

Taip pat pateikiami lentelėje antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai (Lentelė Nr. 3). Gauti bendrojo išgyvenamumo (angl. overall survival, OS) duomenys buvo nebrandūs, įvyko tik 26,7 proc. įvykių, reikalingų galutinei OS analizei, t.y. 98 mirtys iš 367 mirčių, numatytų atliekant galutinę OS analizę, HR = 0,70, 95 proc. PI: 0,47–1,05; p = 0,0848 Trejus metus trastuzumabo emtansino grupėje OS buvo 95,2 proc., palyginti su 93,6 proc. trastuzumabu Antroji tarpinė OS analizė planuojama atlikti galutinės IDFS analizės metu, o trečioji tarpinė analizė planuojama tada, kai įvyks ~ 279 mirčių (maždaug po dvejų metų po antrosios OS tarpinės analizės). Galutinė OS analizė bus atlikta 10 metų stebėjimo pabaigoje nuo pirmojo paciento atsitiktinės atrankos dienos, kai įvyks ~ 367 mirčių.

Lentelė Nr. 3. Antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai KATHERINE tyrime

Secondary endpoint	Trastuzumab (N=743)	Trastuzumab emtansine (N=743)
IDFS (STEEP definition)		
Patients with an event, n (%)	167 (22.5)	95 (12.8)
3-year event-free rate, % (95% CI)	76.9 (73.7–80.1)	87.7 (85.2–90.2)
HR (95% CI)	0.51 (0.40–0.66)	
p-value (log-rank)	<0.0001	
DFS		
Patients with an event, n (%)	167 (22.5)	98 (13.2)
3-year event-free rate, % (95% CI)	76.9 (73.6–80.1)	87.4 (84.9–89.9)
HR (95% CI)	0.53 (0.41–0.68)	
p-value (log-rank)	<0.0001	
DRFI		
Patients with an event, n (%)	121 (16.3)	78 (10.5)
3-year event-free rate, % (95% CI)	83.0 (80.1–85.9)	89.7 (87.4–92.0)
HR (95% CI)	0.60 (0.45–0.79)	
p-value (log-rank)	0.0003	
OS		
Patients with an event, n (%)	56 (7.5)	42 (5.7)
HR (95% CI)	0.70 (0.47–1.05)	
p-value (log-rank) ^b	0.0848	

Footnotes: ^aNo statistical adjustments were made for multiple comparisons. ^bThe boundary for statistical significance in this prespecified interim analysis was $p < 0.000032$ or $HR < 0.43$.

Abbreviations: CI: confidence interval; DFS: disease-free survival; DRFI: distant recurrence-free interval; HR: hazard ratio; IDFS: invasive disease-free survival; OS: overall survival; STEEP: standardized definitions for efficacy endpoints

6. PALYGINAMOJO SAUGUMO SANTRAUKA

Apskritai 133 pacientai nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reakcijų abiejose grupėse bendrai. 15 pacientų nutraukė gydymą trastuzumabo grupėje, likę trastuzumabo-emtansino grupėje. Maždaug pusė ($n = 71$) pacientų, nutraukusių gydymą trastuzumab-emtansinu, toliau vartojo trastuzumabą, iš kurių 63 iš viso užbaigė 14 tikslinio gydymo ciklą.

Bet kokio laipsnio nepageidaujamos reakcijos dažniau pasireiškė trastuzumabo-emtansino grupėje nei trastuzumabo grupėje (atitinkamai 98,8 proc. ir 93,3 proc.): dažniausios nepageidaujamos reakcijos abiejose grupėse buvo nuovargis 366 pacientai (49,5 proc.) trastuzumabo-emtansino grupėje, 243 pacientai (33,8 proc.) trastuzumabo grupėje ir pykinimas 308 pacientai (41,6 proc.) trastuzumabo- emtansino grupėje, 94 pacientai (13,1 proc.) trastuzumabo grupėje. Bet kokio laipsnio nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios $\geq 10\%$ daugiau pacientų, gavusių trastuzumabą-emtansiną buvo: nuovargis, pykinimas, burnos džiūvimas, galvos skausmas, periferinė sensorinė neuropatija, padidėjusi aspartato aminotransferazė (AST), sumažėjęs trombocitų skaičius, padidėjęs alanino aminotransferazės (ALT) kiekis, ir kraujavimas iš nosies. Lentelė Nr. 4.

Lentelė Nr. 4. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos pagal KATHERINE tyrimą

MedDRA Preferred Term, n (%)	Trastuzumab (N=720)	Trastuzumab emtansine (N=740)
Any AE	672 (93.3)	731 (98.8)
Fatigue	243 (33.8)	366 (49.5)
Nausea	94 (13.1)	308 (41.6)
Platelet count decreased	17 (2.4)	211 (28.5)
AST increased	40 (5.6)	210 (28.4)
Headache	122 (16.9)	210 (28.4)
Arthralgia	148 (20.6)	192 (25.9)
Radiation skin injury	199 (27.6)	188 (25.4)
ALT increased	41 (5.7)	171 (23.1)
Epistaxis	25 (3.5)	159 (21.5)
Peripheral sensory neuropathy	50 (6.9)	138 (18.6)
Constipation	59 (8.2)	159 (21.5)
Myalgia	80 (11.1)	138 (18.6)
Vomiting	37 (5.1)	108 (14.6)
Insomnia	86 (11.9)	101 (13.6)
Cough	86 (11.9)	100 (13.5)
Dry mouth	9 (1.3)	100 (13.5)
Influenza-like illness	87 (12.1)	100 (13.5)
Hot flush	146 (20.3)	95 (12.8)
Pain	92 (12.8)	93 (12.6)
Diarrhoea	90 (12.5)	91 (12.3)
Pain in extremity	70 (9.7)	86 (11.6)
Stomatitis	27 (3.8)	80 (10.8)
Pyrexia	29 (4.0)	77 (10.4)
Anaemia	60 (8.3)	74 (10.0)

Tyrimo metu iš viso įvyko 98 mirties atvejai: mirė 42 pacientai (5,7 proc.) trastuzumabo-emtansino grupėje ir 56 pacientai (7,8 proc.) trastuzumabo grupėje. Daugiausiai tokių atvejų įvyko dėl krūties vėžio progresavimo: 39 pacientai (5,3 proc.) trastuzumabo emtansino grupėje ir 52 pacientai (7,2 proc.) trastuzumabo grupėje. Trastuzumabo emtansino grupėje vienas pacientas, kurio trombocitų skaičius sumažėjo 55 000/mm³, mirė nuo intrakranijinės kraujavimo, kuris įvyko po kritimo, kurį tyrėjas įvertino kaip susijusį su gydymu trastuzumabo emtansinu. Lentelė. Nr. 5.

Lentelė Nr. 5. Mirties įvykiai KATHERINE tyrimo metu

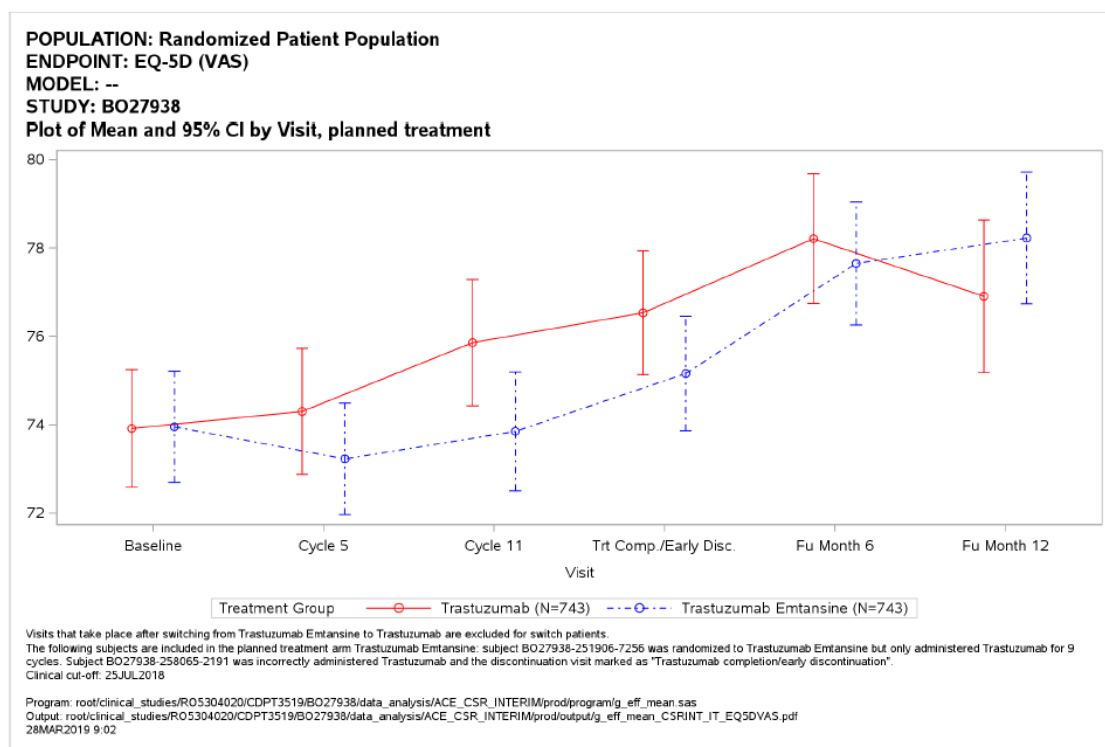
Cause of death	Trastuzumab (N=720)	Trastuzumab emtansine (N=740)
Total deaths, n (%)	56 (7.8%)	42 (5.7%)
Cause of death, n (%)		
Breast cancer	52 (7.2%)	39 (5.3%)
AE	1 (0.1%) ^a	1 (0.1%)

pasikartojimo atvejais, kurie diagnozuojami bet kuriuo tyrimo metu, pacientai bus neįtraukti į tyrimo grafiką ir bus stebimi kartą per metus (pradedant vieneriais metais po pirmojo atkryčio) iki 10 metų dėl išgyvenamumo, vaistų nuo vėžio ir naujų recidyvų. Stebėjimo metu bent kartą per metus reikia atlikti likusio krūties audinio mamogramas

Taip pat Pareiškėjas nurodė, jog duomenų apie galimus vertinimo skirtumus tarp klinikinio tyrimo centrų bei kaip buvo kontroliuojamas šių skirtumų poveikis klinikinio tyrimo rezultatams pateikti neturi galimybės, nes jais nedisponuoja.

- Pareiškėjas paraiškoje nepateikė gyvenimo kokybės rezultatų vertinant pagal EQ-5D. Paraiškoje pateikti teiginiai apie šio klausimyno rezultatus nėra paremti pirminiu šaltiniu, nes publikacijoje *Schneeweiss et al.* nėra duomenų apie EQ-5D klausimyno rezultatus.

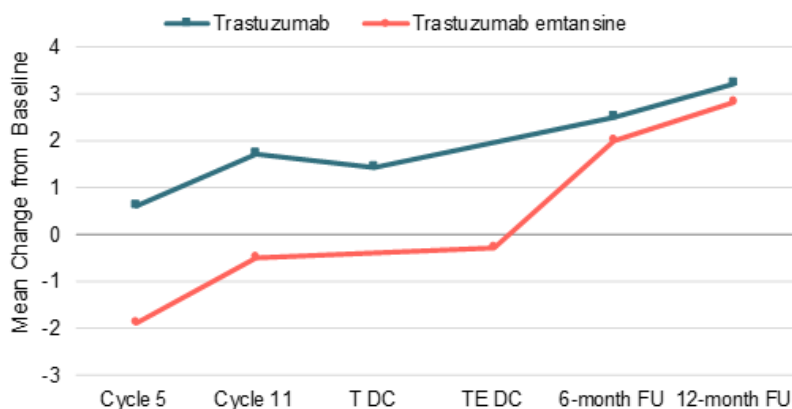
Po šio pastebėjimo, Pareiškėjas pateikė pacientų pildytų EQ-5D vizualinės analoginės skalės instrumento ITT populiacijos rezultatus originaliame šaltinyje



Pateiktuose grafikuose matoma, jog vizualiai vertinant gydymo pradžioje pacientų gyvenimo kokybė pagal EQ-5D (VAS) klausimą buvo geresnė trastuzumabo grupėje, tačiau vėliau (12 mėn.) vizualiai matoma šiek tiek geresni rezultatai trastuzumabo emtansino grupėje. Tačiau statistinio palyginimo tarp šių abiejų vaistų grupių atlikta nebuvo.

- Pareiškėjas paraiškoje pateikė grafiškai pavaizduotus QLQ-C30 klausimyno rezultatus, tačiau nėra aišku, kodėl pasirinkta gyvenimo kokybę vertinti būtent po 5 ir 11 gydymo trastuzumabu ir trastuzumabo emtansino ciklą kai žinoma, jog tyrimo metodikoje nurodyta, jog gydymas šiais vaistais turi būti taikomas 14 ciklų. Maloniai prašome argumentuotai pagrįsti tokį pasirinkimą. Pareiškėjo prašoma paaiškinti, ką atitinka taškai grafike "T DC" ir "TE DC". Pareiškėjo taip pat

buvo prašoma patikslinti kokią stebėjimo laikotarpio (angl. follow-up) trukmę nuo randomizacijos atitinka taškai grafike 6-month FU ir 12-month FU. Grafikas pateikiamas apačioje:



Abbreviations: DC: discontinuation; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; FU: follow up; GHS: global health status; T: trastuzumab; TE: trastuzumab emtansine.
Source: Schneeweiss et al. 2019

Pareiškėjas atsakė, jog gyvenimo kokybės vertinimo dažnis - prieš pradėdant gydymą, gydymo metu (5 ir 11 ciklo pirmąją dieną, prieš susitikimą su gydytoju), per 30 dienų pabaigus aktyvų gydymą, bei po 6 ir 12 mėnesių pabaigus gydymą - siekė užfiksuoti kuo didesnes pacientų imtis tiek prieš nuspėjamą gydymo nutraukimą, tiek jo momentu, tiek skirtinguose (gyvenimo kokybės prasme) gydymo eigos perioduose po gydymo nutraukimo, o konkretūs pasirinkimai iš esmės atitinka šį tikslą.

- Pasirinkta pagrindinė vertinamoji baigtis yra sudėtinė ir visų šios baigties dalių rezultatai pateikiami analizėje bendrai. Maloniai prašome pateikti atskirus šios sudėtinės vertinamosios baigties rezultatus tarp trastuzumabo ir trastuzumabo-emtansino grupių.

Pareiškėjas nurodo, jog prašomi duomenys yra pateikti Paraiškoje. Papildomai buvo pateikti norimi duomenys apačioje:

Table S2. Site of First Invasive-Disease Event*

Event	Trastuzumab (n=743)	T-DM1 (n=743)
	no. of patients (%)	
Any invasive-disease event†	165 (22.2)	91 (12.2)
Category of first invasive-disease event		
Distant recurrence	118 (15.9)	78 (10.5)
Central nervous system recurrence	32 (4.3)	44 (5.9)
Locoregional recurrence	34 (4.6)	8 (1.1)
Contralateral breast cancer	10 (1.3)	3 (0.4)
Death without previous event	3 (0.4)	2 (0.3)

- Į klinikinį tyrimą nebuvo įtrauktos pacientės su makroskopiškai matoma liekamąja liga (angl. *clinically evident gross residual disease*). Pareiškėjo prašoma pateikti duomenis, kurie parodytų, kokią visų KATHERINE tyrimo pacientų dalį sudarė pacientai su makroskopiškai matoma liekamąja liga.

Pareiškėjas šių duomenų pateikti negalėjo.



7.2. TYRIMŲ KOKYBĖS IR REZULTATŲ PRITAIKYMO LIETUVOS PRAKTIKAI APIBENDRINIMAS

Klinikiniame tyrime KATHERINE pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be invazinės ligos (angl. *invasive disease-free survival, IDFS*). Į šią vertinamąją baigtį nebuvo įtraukti pirminiai ne krūties navikai. Pagrindinė vertinamoji baigtis apibrėžiama kaip laikas nuo randomizacijos iki įvykių:

- ipsilateralinio invazinio krūties tumoro recidyvas;
- ipsilateralinio vietinio-regioninio invazinio krūties vėžio recidyvas;
- tolimieji recidyvai;
- kontralateralinio invazinio krūties vėžio nustatymas
- mirtis dėl bet kokios priežasties.

Pirminė veiksmingumo analizė atlikta įvykus 256 IDFS įvykiams, laikantis iš anksto nurodyto statistinės analizės plano. Klinikinė šios analizės pabaigos data buvo 2018 m. liepos 25 d., Tada vidutinė stebėjimo trukmė ITT populiacijoje trastuzumabo emtansino grupėje buvo 41,4 mėnesio (0,1–62,7) ir 40,9 mėnesio (0,1–62,6) trastuzumabo grupėje. Nustatyta, jog trastuzumabo emtansinas sumažino IDFS reiškinio riziką 50 proc., palyginti su trastuzumabu (HR = 0,50; 95 proc. PI: 0,39–0,64; p < 0,001)

Invazinė liga nustatyta 91 pacientui (12,2 proc.) trastuzumabo emtansino grupėje ir 165 pacientui (22,2 proc.) trastuzumabo grupėje. Trejų metų trukmės IDFS rodikliai buvo 77,0 proc. (95 proc. PI: 73,8–80,3) trastuzumabo grupėje iki 88,3 proc. (95 proc. PI: 85,8–90,7) trastuzumabo emtansino grupėje.

Gauti bendrojo išgyvenamumo (angl. *overall survival, OS*) duomenys buvo nebrandūs, įvyko tik 26,7 proc. įvykių, reikalingų galutinei OS analizei, t.y. 98 mirtys iš 367 mirčių, numatytų atliekant galutinę OS analizę, HR = 0,70, 95 proc. PI: 0,47–1,05; p = 0,0848 Trejus metus trastuzumabo emtansino grupėje OS buvo 95,2 proc., palyginti su 93,6 proc. trastuzumabu Antroji tarpinė OS analizė planuojama atlikti galutinės IDFS analizės metu, o trečioji tarpinė analizė planuojama tada, kai įvyks ~ 279 mirčių (maždaug po dvejų metų po antrosios OS tarpinės analizės). Galutinė OS analizė bus atlikta 10 metų stebėjimo pabaigoje nuo pirmojo paciento atsitiktinės atrankos dienos, kai įvyks ~ 367 mirčių.

Tyrimo KATHERINE saugumo aspektai: 133 pacientai nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reakcijų abiejose grupėse bendrai. 15 pacientų nutraukė gydymą trastuzumabo grupėje, likę trastuzumabo-emtansino grupėje. Maždaug pusė (n = 71) pacientų, nutraukusių gydymą trastuzumab-emtansinu, toliau vartojo trastuzumabą, iš kurių 63 iš viso užbaigė 14 tikslinio gydymo ciklą.

Bet kokio laipsnio nepageidaujamos reakcijos dažniau pasireiškė trastuzumabo-emtansino grupėje nei trastuzumabo grupėje (atitinkamai 98,8 proc. ir 93,3 proc.): dažniausios nepageidaujamos reakcijos abiejose grupėse buvo nuovargis 366 pacientai (49,5 proc.) trastuzumabo-emtansino grupėje, 243 pacientai (33,8 proc.) trastuzumabo grupėje ir pykinimas 308 pacientai (41,6 proc.) trastuzumabo- emtansino grupėje, 94 pacientai (13,1 proc.) trastuzumabo grupėje. Bet kokio laipsnio nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios $\geq 10\%$ daugiau pacientų, gavusių trastuzumabą-emtansiną buvo: nuovargis, pykinimas, burnos džiūvimas, galvos skausmas, periferinė sensorinė neuropatija, padidėjusi aspartato aminotransferazė (AST), sumažėjęs trombocitų skaičius, padidėjęs alanino aminotransferazės (ALT) kiekis, ir kraujavimas iš nosies.

8. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Pateikta nebuvo.

9. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Pateikta nebuvo.

10. FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO APIBENDRINIMAS

Ekonominės analizės tikslas – įvertinti trastuzumabo emtansino skyrimo ekonominę vertę lyginant su palyginamuoju gydymu trastuzumabu, kai vaistai skiriami monoterapijai, adjuvantiniam gydymui, gydant teigiamą HER2 rodmenį turinčiu ankstyvuojų krūties vėžiu sergančius suaugusius pacientus, kuriems po neoadjuvantinio taksanų vartojimu pagrįsto gydymo ir į HER2 nukreiptos terapijos yra likutinė invazinė krūties ir (ar) limfmazgių liga.

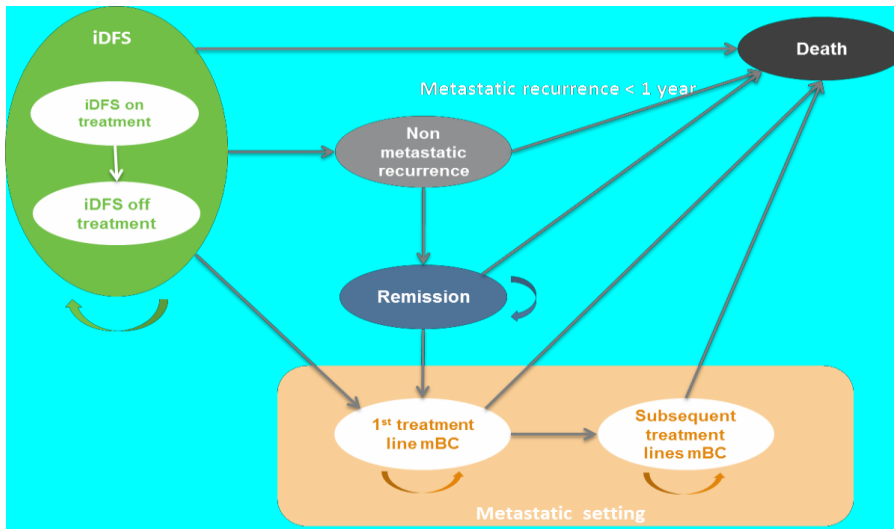
Analizėje įtraukiami tiesiogiai su sveikatos sistema susiję kaštai ir vertinama nauda (rezultatai) sveikatos apsaugai sukurtais kokybiškais gyvenimo metais (angl. *quality adjusted life years (QALY)*). **Tai atitinka paraiškos rengimo taisyklių reikalavimus.**

Analizėje naudojama viso gyvenimo (51 metų) laiko perspektyva. Atsižvelgiant į klinikiniame tyrime KATHERINE įtrauktų pacientų amžiaus vidurkį (49 metai), pasirinkta laiko perspektyva **laikoma tinkama** ankstyvojo krūties vėžio būklių modeliavimui.

Palyginamasis gydymas analizėje – trastuzumabas. **Tai atitinka esamą praktiką Lietuvoje** gydant teigiamą HER2 rodmenį turinčiu ankstyvuojų krūties vėžiu sergančius suaugusius pacientus, kuriems po neoadjuvantinio taksanų vartojimu pagrįsto gydymo ir į HER2 nukreiptos terapijos yra likutinė invazinė krūties ir (ar) limfmazgių liga [11] [14] [15].

Modeliavimas

Ekonominei analizei atlikti buvo taikomas tikimybinis Markovo modelis. Modelio struktūra pateikta paveiksle Nr. 2.



Pav. 2. Ekonominėje analizėje taikyto modelio struktūra

Modelyje taikomos 6 sveikatos būklės:

- Būklė be invazinio ligos progresavimo (angl. *invasive disease free survival*), papildomai išskiriant būklę pagal tai, ar yra taikomas adjuvantinis gydymas ar ne;
- Nemetastazinis ligos atsinaujinimas;
- Remisija po nemetastazinio ligos atsinaujinimo;
- Pirmos eilės metastazinės ligos gydymas;
- Paskesnių (antros ir vėlesnių) eilių metastazinės ligos gydymas;
- Mirtis – absorbuojanti sveikatos būklė modelyje.

Modelis naudojamas kiekvienos gydymo alternatyvos sveikatos rezultatams ir išlaidoms nustatytoje pacientų populiacijoje įvertinti. Modelio aprašyme pažymima, kad perėjimas iš nemetastazinės ligos būklės į metastazinės ligos pirmos eilės gydymo būklę nėra modeliuojamas dėl to, kad KATHERINE klinikiniam tyrimui buvo laikoma, kad pacientai, kuriems nepraėjus 2 mėnesiams nuo nemetastazinės ligos atsinaujinimo išsivystė metastazinė ligos būklė, patiria metastazinės ligos atsinaujinimą kaip pirmąjį krūties vėžio atsinaujinimą. Tarnybos vertinimu, ši prielaida yra pagrįsta, kadangi ligos diagnozei nustatyti yra reikalingi keletas skirtingų tyrimų, todėl tikslios diagnozės nustatymas ar diagnozės tikslinimas tam tikrais atvejais gali užtrukti.

Tarnybos vertinimu analizei pasirinktas **modelis yra tinkamas**, šališkumas modelyje yra neįvertinamas. **Akivaizdžių analizės struktūros trūkumų nepastebėta**, o dauguma prielaidų alternatyvų yra analizuojamos jautrumo analizėje.

Klinikinių įrodymų taikymas

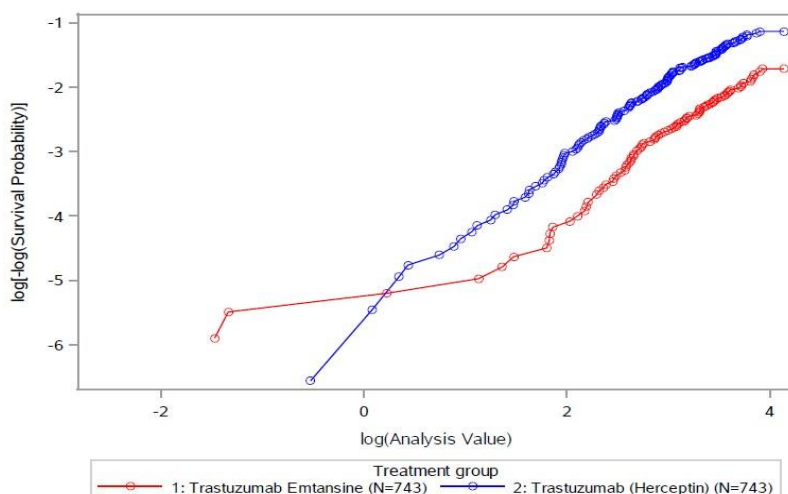
Ekonominėje analizėje naudotas klinikinių įrodymų šaltinis buvo III fazės, atviras, randomizuotas klinikinis tyrimas KATHERINE. Į šį tyrimą įtraukti teigiamą HER2 rodmenį turinčios ankstyvuojau

krūties vėžiu sergančios suaugusios pacientės adjuvantiniam gydymui, kurioms po neoadjuvantinio taksanų ir trastuzumabo (su ar be antraciklinais) vartojimu pagrįsto gydymo ir į HER2 nukreiptos terapijos yra likutinė invazinė krūties ir (ar) limfmazgių liga.

Pagrindinė vertinamoji šio tyrimo baigtis buvo išgyvenamumas be invazinės ligos (angl. *invasive disease-free survival*, IDFS). Šios baigties duomenys bei jų ekstrapoliacijos buvo naudotos farmakoeconominėje analizėje. **Klinikinio tyrimo KATHERINE palyginamasis vaistas sutampa su ekonominės analizės palyginamuoju vaistu**, todėl taikomas tiesioginis palyginimas.

Kadangi KATHERINE klinikiniame tyrime pacientai buvo stebimi iš viso 62 mėnesius, bendrojo išgyvenamumo be ligos progresavimo duomenys buvo ekstrapoliuoti iki numatytos maksimalios 51 metų laiko perspektyvos analizėje. Klinikiniai bendrojo išgyvenamumo be invazinės ligos duomenys, gauti KATHERINE klinikinio tyrimo metu, buvo modeliuojami pagal nustatytas Kaplan-Maier (KM) kreives išskiriant labiausiai tinkantį parametrinį modelį. Parametrinės ekstrapoliacijos kreivės buvo koreguotos siekiant atkartoti ligos atsinaujinimo tendenciją, kuri buvo stebėta panašiuose Herceptin klinikiniuose tyrimuose lyginant KATHERINE tikslinę populiaciją su prieš tai atliktų klinikinių tyrimų tikslinėmis grupėmis. Ši korekcija modelyje buvo pritaikyta modeliuojant ligos atsinaujinimą nuo 3 iki 10 metų laikotarpyje. Toliau buvo taikoma prielaida, kad atkryčio rizika mažėja linijskai nuo 3 iki 10 metų, t. y. taikomas išgijimo modelis (angl. *cure model*). Nuo 10 metų laikoma, kad visi pacientai, kurie neatkrito per 10 metų, yra laikomi pasveikusiais ir po to jiems taikoma bendra šalies mirtingumo rizika.

Duomenų ekstrapoliacijoms buvo vertinti šie parametriniai modeliai: *Exponential*, *Weibull*, *Log-logistic*, *Log-normal*, *Generalized Gamma* ir *Gompertz*. Siekiant įvertinti proporcingumo rizikos (angl. *proportional hazard*) prielaidą buvo atliktas logaritminės kumuliacinės rizikos kreivės (angl. *log-cumulative hazard plot*) vertinimas (pav. 3). Remiantis šiuo vertinimu, proporcingumo rizikos prielaida yra pažeista ir negali būti taikoma, todėl pareiškėjas parametrinius modelius taikė atskirai kiekvienai tyrimo populiacijai.



Pav. 3. Pareiškėjo pateiktos logaritminės kumuliacinės rizikos vertinimo kreivės

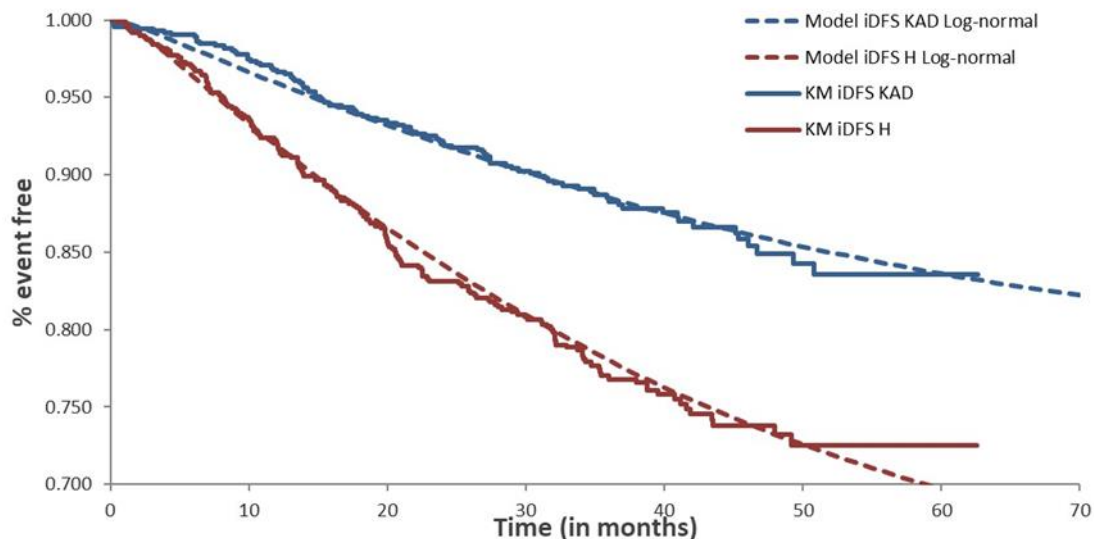
Siekiant atrinkti tinkamiausius parametrinius modelius, buvo naudojamas pagrindimas Akaike informacijos kriterijumi (angl. *Akaike information criterion*, AIC) ir Bajeso informacijos kriterijumi (angl. *Bayesian information criterion*, BIC) (lentelė Nr. 6), taip pat buvo taikomas vizualinis

vertinimas (angl. *visual fit*). Tarnyba pažymi, kad **parametrinių modelių tinkamumo vertinimas yra tinkamas** [4] [5].

Lentelė Nr. 6. Pareiškėjo pateiktas parametrinių funkcijų tinkamumo vertinimas pagal AIC ir BIC kriterijus

Parametric distribution	AIC		BIC	
	<i>K arm</i>	<i>H arm</i>	<i>K arm</i>	<i>H arm</i>
Exponential	718.91 (1)	1105.56	723.52 (1)	1110.17
Weibull	720.52	1107.55	729.74	1116.77
Log-logistic	720.35	1104.06	729.57	1113.28
Log-normal	725.23	1098.36 (1)	734.45	1107.58 (1)
Generalized Gamma	722.49	1099.83	736.33	1113.67
Gompertz	720.82	1107.56	730.04	1116.78

Pareiškėjas nurodo, kad *exponential* arba *log-normal* parametriniai modeliai yra tinkamiausi priklausomai nuo klinikinio tyrimo šakos, o atlikus vizualinį vertinimą tolimesniam taikymui buvo pasirinktas *log-normal* parametris modelis (pav. 4). Pareiškėjas pažymi, kad buvo siekiama pasirinkti vieną parametrinį modelį siekiant išlaikyti nuoseklumą. Tarnyba sutinka su šia pozicija, tačiau jautrumo analizėje testuoja galimą scenarijų, kai taikomi *exponential* ir *log-normal* parametriniai modeliai atskiroms tyrimo šakoms.



Pav. 4. Pareiškėjo pateiktas log-normal parametrinio modelio pritaikymo vizualinis vertinimas

Bendrojo išgyvenamumo duomenys, gauti klinikinio tyrimo pirminės rezultatų analizės metu, buvo nebrandūs ir nebuvo ekstrapoliuoti iki ekonominėje analizėje taikomos laiko perspektyvos [1] [2]. Tarnyba sutinka, kad išgyvenamumo be invazinės ligos duomenys ir jų ekstrapoliacijos yra tinkamos ekonominėje analizėje, kadangi teikiama vaistinio preparato indikacija yra ankstyvasis krūties vėžys.

Atsižvelgiant į HERA ir BCIRG006 klinikinių tyrimų ilgalaikių stebėjimų duomenis, ligos atsinaujinimo rizika laikui einant po adjuvantinio gydymo stipriai sumažėja. Remdamasis šių tyrimų duomenimis pareiškėjas, atlikdamas ekstrapoliavimo korekcijas, taiko prielaidą, kad nuo 36 mėnesio ligos atsinaujinimo rizika pradeda greitai mažėti ir pasiekus 120 mėnesių ligos atsinaujinimo rizika išnyksta – taikoma bendro mirtingumo rizika. Pareiškėjas panašios tendencijos pritaikymą trastuzumabo emtansino grupėje grindžia teigiamo HER2 rodmens ankstyvojo krūties vėžio adjuvantinio gydymo „Perjeta“ sveikatos ekonominio vertinimo išvadomis.

Prielaidą, jog nuo 3 metų vis didesnė dalis pacientų atkryčio nepatirs, o nuo 10 metų pacientai, iki tol nepatyrę ligos atkryčio jo niekada nebeatirs, Tarnyba vertina kaip tinkamą. Galimas neapibrėžtumas vertinamas kaip priimtinas atsižvelgiant į jautrumo analizės rezultatus testuojant scenarijus, kai pasveikusiuoju dalis yra mažinama.

Pareiškėjas paraiškoje nurodo, kad modelyje taikoma prielaida, kad Kadcyła gydymo efektas, lyginant su trastuzumabu, silpnėti pradės tik nuo 84 mėn. ir susilygins tik po 120 mėn. Pareiškėjas savo prielaidą grindžia ilgalaikiais HERA ir BCIRG-006 tyrimų stebėjimų duomenimis, kurie rodo trastuzumabo išliekantį veiksmingumą laikui bėgant ir tuo, kad trastuzumabo emtansino molekulė susideda iš trastuzumabo ir citotoksiniu poveikiu pasižyminčiu DM1, todėl trastuzumabo emtansinas išlaiko trastuzumabo HER2 supresinį poveikį, o DM1 suteikia citotoksinį poveikį HER2 teigiamoms vėžio ląstelėms. Ilgalaikis trastuzumabo emtansino poveikis taip pat grindžiamas EMILIA klinikinio tyrimo duomenimis stebint trastuzumabo emtansino ilgalaikį poveikį gydant pažengusį, metastazavusį krūties vėžį. Tarnybos nuomone, dėl skirtingų lyginamųjų vaistų BCIRG-006, HERA bei EMILIA klinikiniuose tyrimuose santykinio trastuzumabo emtansino ilgalaikio veiksmingumo lyginant su trastuzumabu prielaidos taikymas ilgalaikėje perspektyvoje nėra aiškus [6] [7] [8]. Dėl šios priežasties ir dėl to, kad ekstrapoliuojami trumpo laikotarpio klinikiniai duomenys, ekstrapoliuoti duomenys vertinami kaip labai neapibrėžti. Pareiškėjui buvo pateiktas trūkumų raštas, pabrėžiantis šį neapibrėžtumą. Atsakydamas į trūkumų raštą ir Tarnybos pateiktas pastabas pareiškėjas pakoregavo šią prielaidą nurodydamas, kad Kadcyła gydymo efektas, lyginant su trastuzumabu, silpnėti pradės nuo 48 mėn. ir susilygins po 84 mėn. Tarnyba sutinka, kad yra labai didelė tikimybė, jog trastuzumabo emtansino gydymo efektas tęsiasi ir po stebėjimo laikotarpio, ir mano, kad minėtos prielaidos pakeitimas **reikšmingai mažina ekonominės analizės neapibrėžtumą ir atitinka kitų šalių agentūrų poziciją vertinimo metu** [2] [3] [4].

Naudojama ankstyvojo ligos atsinaujinimo bei mirties rizika yra gauta remiantis KATHERINE klinikinio tyrimo rezultatais. Tolimesnių modelyje naudojamų sveikatos būklių pasikeitimo tikimybės remiasi kitų klinikinių tyrimų duomenimis. Tarnybos nuomone, visų tolimesnių sveikatos būklių pasikeitimo tikimybės yra neapibrėžtos dėl skirtingos tiriamųjų populiacijos šiuose tyrimuose. Pareiškėjas, siekdamas įvertinti neapibrėžtumo įtaką analizės rezultatams, atlieka jautrumo analizę vertinant šių tikimybių įtaką. Šios jautrumo analizės rezultatai rodo, kad šis neapibrėžtumas **nedaro esminės įtakos analizės rezultatams**.

Poveikio sveikatai vertinimas

Sveikatai sukuriama nauda buvo vertinama pagal su sveikata susijusią gyvenimo kokybę (angl. *Health related quality of life*, HRQoL), kuri buvo įvertinta naudojant EQ-5D klausimyną. Gyvenimo kokybės koeficientų vertės skirtingoms sveikatos būklėms buvo parinktos remiantis KATHERINE (anksstyvojo krūties vėžio būklėms) ir *Lloyd et al.* (metastazavusio krūties vėžio būklėms) klinikinių tyrimų metu surinktais duomenimis (7 lentelė). KATHERINE klinikinio tyrimo EQ-5D klausimynas buvo pateikiamas atrankos metu, gydymo metu ir kas 6 mėnesius iki po 1 metų po tyrimo pabaigos laikotarpio. Kadangi KATHERINE klinikinio tyrimo metu nustatytos gyvenimo

kokybės koeficientų vertės tarp skirtingų gydymo šakų reikšmingai nesiskyrė, modeliuojant taikomos bendros gyvenimo kokybės koeficientų vertės abejoms gydymo šakoms.

Gyvenimo kokybės koeficientų reikšmių pasirinkimas ankstyvojo krūties vėžio būklėms yra vertinamas kaip tinkamas, kadangi gyvenimo kokybė KATHERINE klinikiniam tyrime įvertinta tinkamai ir tiriamųjų populiacija atitinka modeliuojamą analizę. Pareiškėjo buvo paprašyta pagrįsti gyvenimo kokybės koeficientų reikšmių, naudotų vertinti gyvenimo kokybei esant metastazavusiai ligai, pritaikomumą ekonominėje analizėje vertintai klinikinio tyrimo KATHERINE populiacijai. Pareiškėjas atsakė, kad *Lloyd et al.* gyvenimo kokybės koeficientų reikšmės yra plačiai taikomos kaštų naudingumo analizėse ir yra priimtinos kitose sveikatos technologijas vertinančiose agentūrose. Taip pat pareiškėjas pažymi, kad šios gyvenimo kokybės koeficientų reikšmės jau buvo naudotos ir įvertintos kaip tinkamos kitose krūties vėžio gydymo paraiškose kitų šalių (NICE ir TLV) STV agentūrose.

Tarnyba gyvenimo kokybės koeficientų reikšmių šaltinius vertina kaip priimtinius, o galimo neapibrėžtumo dėl metastazinių būklių gyvenimo kokybės koeficientų reikšmių šaltinio įtaka analizės rezultatams yra vertinama atliekant jautrumo analizę vertinant gyvenimo kokybės koeficientų šaltinių alternatyvas. Šios jautrumo analizės rezultatai rodo, kad šis neapibrėžtumas **nedaro reikšmingos įtakos**, kadangi kiti gyvenimo kokybės koeficientų šaltiniai iš esmės nekeičia analizės rezultatų.

Lentelė Nr. 7. Pareiškėjo pateikti pagrindinėje analizėje naudoti sveikatos būklių gyvenimo kokybės įverčiai ir jų šaltiniai

Sveikatos būklė	Gyvenimo kokybės koeficiento reikšmė	Šaltinis
<i>iDFS on treatment/on chemotherapy</i>	0.778	<i>KATHERINE EQ-5D</i>
<i>iDFS on treatment/off chemotherapy</i>	0.778	<i>KATHERINE EQ-5D</i>
<i>iDFS off treatment</i>	0.792	<i>KATHERINE EQ-5D</i>
<i>Non-metastatic recurrence</i>	0.778	<i>Assume equal to iDFS off</i>
<i>Remission</i>	0.792	<i>Assume equal to iDFS off</i>
<i>1st line mBC</i>	0.715	<i>Lloyd et al</i>
<i>Further lines in mBC</i>	0.443	<i>Lloyd et al</i>
<i>Dead</i>	0	<i>Assumption</i>
<i>Age adjustment</i>	<i>Yes</i>	<i>Ara et al</i>

Ekonominėje analizėje nepageidaujamų reiškinų (NR) sukelti gyvenimo kokybės praradimai nebuvo vertinami.

Išteklų panaudojimas ir kaštai

Pareiškėjas tinkamai pateikia vaistinių preparatų ir sveikatos priežiūros paslaugų įkainius. Tarnyba, atsižvelgdama į tai, kad šios kainos galėjo pasikeisti, iš naujo įvertino vaistinių preparatų ir sveikatos priežiūros paslaugų kaštus ir juos pritaikė analizėje (8 lentelė).

Lentelė Nr. 8. Modelyje naudojamų kitų vaistinių preparatų kainų palyginimas su Tarnybos įvertintais įkainiais

Vaistinio preparato pavadinimas	Pareiškėjo modelyje taikoma vaistinio preparato kaina		Tarnybos įvertinta vaistinio preparato kaina	
	Kaina, Eur	Šaltinis	Kaina, Eur	Šaltinis
Trastuzumabas, 150 mg	*****	*****	*****	*****
Perjeta (pertuzumabas), 420 mg	*****	*****	*****	*****
Docetakselis 20 mg	11,63	Kompensuojamųjų vaistų kainynas (2020 I ketvirtis)	8,46	Kompensuojamųjų vaistų kainynas (2021 IV ketvirtis) [17]
Docetakselis 80 mg	41,75	Kompensuojamųjų vaistų kainynas (2020 I ketvirtis)	29,08	Kompensuojamųjų vaistų kainynas (2021 IV ketvirtis) [17]
Kapecitabinas 500 mg	57,84	Kompensuojamųjų vaistų kainynas (2020 I ketvirtis)	57,32	Kompensuojamųjų vaistų kainynas (2021 IV ketvirtis) [17]

9 lentelėje pateikiami pareiškėjo pateikti ir Tarnybos perskaičiuoti (atnaujinti) gydymo ir stebėsenos tyrimų/procedūrų paslaugų įkainiai, kuriuos Tarnyba naudojo perskaičiuojant analizės rezultatus. Slaugytojo specialisto paslauga yra laikoma vaistų suleidimo paslauga, o tai atitinka dienos stacionaro paslaugą I ir jos įkainį.

Lentelė Nr. 9. Pareiškėjo pateikti ir Tarnybos perskaičiuoti gydymo ir stebėsenos tyrimų/procedūrų paslaugų įkainiai

Procedūra	Pareiškėjo pateikti įkainiai			Tarnybos atnaujinti įkainiai		
	Vieneto kaina, Eur	Šaltinis	Komentaras	Vieneto kaina, Eur	Šaltinis	Komentaras
Gydytojo onkologo konsultacija	28.33	VLK	Tikrinta – 2020 sausis	45,20	VLK	Tikrinta – 2021 spalio [21]
Mamograma	23.46	VLK	Tikrinta – 2020 sausis	27.72	VLK	Tikrinta – 2021 spalio [21]
Šeimos gydytojo konsultacija	15.86	VLK	Tikrinta – 2020 sausis			
ECHO/MUGA tyrimas	68.12	VLK	Tikrinta – 2020 sausis			
Kompiuterinės tomografijos tyrimas	71.47	VLK	Tikrinta – 2020 sausis	86,61	VLK	Tikrinta – 2021 spalio [21]
Slaugytojas specialistas (vaistų suleidimo kaštai)	74.94	VLK	KAINA laikoma atitinkanti Onkologijos dienos stacionaro paslaugos I	89,33	VLK	Tikrinta – 2021 spalio [21]

Gydymo ir sveikatos priežiūros išteklių poreikis (10 lentelė) analizėje yra nepakankamai pagrįstas, iš dalies dėl to, kad objektyvi ir tiksli informacija yra neprieinama ir negali būti žinoma. Tarnybos nuomone, realus sveikatos priežiūros paslaugų poreikis yra įvairesnis ir didesnis, todėl tikėtina, kad analizės rezultatai yra neapibrėžti. Tarnyba šio neapibrėžtumo galimą įtaką rezultatams vertina jautrumo analizės dalyje didindama gydymo resursų poreikį įvairiose sveikatos būklėse. Šios analizės rezultatai rodo, kad didėjantis sveikatos priežiūros resursų vienetų poreikis nedaro reikšmingos įtakos analizės rezultatams arba (metastazinių būklių atveju) gerina trastuzumabo emtansino kaštų naudingumą.

Lentelė Nr. 10. Pareiškėjo nurodyti gydymo ir priežiūros išteklių vienerių metų poreikiai pagal sveikatos būklę

MRU	iDFS Year 1 & 2	iDFS Year 3 - 5	iDFS Subs. years	Remis sion	Non- met. recur r	1L mBC (early recur r)	1L mBC (early recur r) H	2L mBC (early recur r)	1L mBC (non- early recur r)	2L mBC (non- early recur r)
Gydytojo onkologo konsultacija	1	1	0	0	6	8	8	8	8	8
Mamograma	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0
ECHO/MUGA tyrimas	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0
Bendros praktikos gydytojas	0	0	1	0	0	2	2	12	2	12
Kompiuterinės tomografijos tyrimas	0	0	0	0	1	4	4	4	4	4
Slaugytojas specialistas	0	0	0	0	15	15	15	15	15	15

Tarnyba pažymi, kad pareiškėjo pateiktame modelyje vaistinio preparato Kadcyła kaina automatiškai taikoma ir tam Kadcyła vaistiniam preparatui, kuris naudojamas vėlesnių būklių gydymui. Tai neatitinka esamos situacijos, kadangi Kadcyła centralizuoto pirkimo įsigijimo kaina skiriasi nuo tos, kuri naudojama pagrindinėje analizėje, bei nuo tos, kuri taikoma esant siūlomai PGS schemai. Tarnyba šio neapibrėžtumo, kylančio dėl netikslaus modelio, galimą įtaką rezultatams vertina jautrumo analizės dalyje. Šios jautrumo analizės rezultatai rodo, kad šis modelio netikslumas reikšmingos įtakos analizės rezultatams neturėjo, o tuo atveju, kai yra taikomas PGS, trastuzumabo emtansino kaštų naudingumas didėja *****

Pareiškėjas su nepageidaujamais reiškiniais susijusių kaštų neadaptavo remiantis giminingų diagnozių grupių (DRG) metodika, buvo naudojami hipotetiniai padidinti įkainiai. Tarnyba suskaičiavo nepageidaujamų reiškinų kaštus remiantis giminingų diagnozių grupių (DRG) metodika ir nustatė, kad Tarnybos įvertinti kaštai nebuvo didesni nei taikyti modelyje. Atnaujinti nepageidaujamų reiškinų kaštai buvo naudojami Tarnybai vertinant ir perskaičiuojant analizės rezultatus.

Ekonominės analizės rezultatai

Šioje analizėje vertinami palyginamųjų gydymo metodų kaštai ir efektyvumas, išreikštas papildomais kokybiškais gyvenimo metais (QALY). Vertinant kaštų naudingumą, buvo nustatomas ICER koeficientas.

Pareiškėjas įvertino ligos našą lygią 0,34, kuo remiantis tiriama kohorta patenka į **lengvos ligos naštos grupę**. Pagal Tarnybos atliktus skaičiavimus liga taip pat priskiriama lengvai ligos naštai todėl referencinės kaštų naudingumo vertės dydis yra 1 bendrasis vidaus produktas vienam gyventojui to meto kainomis. 2019 m. BVP vienam gyventojui buvo **17 463 EUR**.

Pagal pareiškėjo atliktus skaičiavimus (vertintas atnaujintas modelis v2), pacientams skiriant trastuzumabo emtansiną teigiamą HER2 rodmenį turinčiu ankstyvuojų krūties vėžiu sergantiems suaugusiems pacientams adjuvantiniam gydymui, kuriems po neoadjuvantinio taksanų vartojimu pagrįsto gydymo ir į HER2 nukreiptos terapijos yra likutinė invazinė krūties ir (ar) limfmazgių liga, visos gyvenimo trukmės laiko perspektyvoje yra papildomai laimima ******** QALY, lyginant su trastuzumabu, o gydymo trastuzumabo emtansinu kaštai yra ********* Eur didesni nei gydymo trastuzumabu. **ICER koeficientas ******* (11 lentelė). Atsižvelgiant į Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymą „Dėl Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ kaštai ir nauda diskontuojami 3,5 proc. koeficientu vieniems metams, todėl Tarnyba analizėje pateikia skaičiavimus naudojant 3,5 proc. diskontavimo koeficientą, taip pat perskaičiuojant vaistų ir paslaugų bei su nepageidaujamais reiškiniais susijusius kaštus. Šie Tarnybos perskaičiuoti analizės rezultatai yra laikomi pagrindiniais. Atlikus šį analizės rezultatų perskaičiavimą **ICER koeficientas yra ***** Eur**.

Lentelė Nr. 11. Inkrementinis kaštų naudingumas įprastinio atvejo analizėje

Rodikliai	Kadcyla	Trastuzumabas	Inkrementas
<i>Taikomas 5 proc. diskontavimas kaštams ir efektyvumui (pateikta pareiškėjo)</i>			
Kaštai, Eur	*****	*****	*****
QALY	*****	*****	*****
ICER, Eur			*****
<i>Taikomas 3,5 proc. diskontavimas kaštams ir efektyvumui, perskaičiuotos paslaugų ir vaistų kainos (perskaičiuota Tarnybos)</i>			
Kaštai, Eur	*****	*****	*****
QALY	*****	*****	*****
ICER, Eur			*****

Pareiškėjas siūlo ****** mėnesių prieinamumo gerinimo schemą (PGS) taikant trastuzumabo emtansinui nuolaidą – laikoma, kad galutinė Lietuvai taikoma kaina ********* Eur (160 mg pakuotei) ir ********* Eur (100 mg pakuotei). Taikant PGS gydymo trastuzumabo emtansinu kaštai ********* Eur, o inkrementinė kaštų vertė ********* Eur (12 lentelė). Tarnybai atlikus perskaičiavimą naudojant 3,5 proc. diskontavimo metinį koeficientą, perskaičiavus kitų vaistų, paslaugų, nepageidaujamų reiškinų sukuriamus kaštus, gydymo trastuzumabo emtansinu kaštai ********* Eur, o **inkrementinė kaštų vertė ***** Eur**. Šie rezultatai laikomi pagrindiniais.

Pažymėtina, kad pareiškėjo pateiktame modelyje taikant PGS kainą, keičiasi ir palyginamojo gydymo kaštai. Taip yra dėl to, kad yra modeliuojamas ir tolimesnių sveikatos būklių

(metastazavusio krūties vėžio) gydymas trastuzumabo emtansinu, tačiau modelyje negalima atskirai pateikti metastazavusio krūties vėžio būklių gydymui naudojamo trastuzumabo emtansino kainos, kuriai pagal pareiškėjo PGS siūlymą nebūtų taikoma PGS kaina. Tarnyba šio techninio netikslumo įtaką vertina jautrumo analizės dalyje.

Lentelė Nr. 12. Inkrementinis kaštų naudingumas analizėje, kai taikoma prieinamumo gerinimo schema (PGS)

Rodikliai	Kadcyla	Trastuzumabas	Inkrementas
<i>Taikomas 5 proc. diskontavimas kaštams ir efektyvumui (pateikta pareiškėjo)</i>			
Kaštai, Eur	*****	*****	*****
QALY	*****	*****	*****
ICER, Eur			*****
<i>Taikomas 3,5 proc. diskontavimas kaštams ir efektyvumui, perskaičiuotos paslaugų ir kitų modelyje naudojamų vaistų kainos (perskaičiuota Tarnybos)</i>			
Kaštai, Eur	*****	*****	*****
QALY	*****	*****	*****
ICER, Eur			*****

Jautrumo analizė

Pareiškėjas pateikė deterministinę jautrumo įprastinio atvejo analizę lyginant Kadcyla su trastuzumabu kai nėra taikoma PGS. Jautrumo analizė paraiškoje taikant PGS nebuvo pateikta. Vienpusės analizės rezultatai (tornado analizė) paraiškoje nėra pateikiami, remiantis tuo, kad pateikti jautrumo analizės rezultatai savo turinio apimtimi atitinka Švedijos agentūrai TLK teiktus vienpusės jautrumo analizės rezultatus.

Pareiškėjas, po trūkumų rašto pateikdamas atnaujintą modelį jautrumo analizės neatnaujino. Tarnyba iš naujo atliko jautrumo analizę vertinant įvairius scenarijus, taip pat įtraukė papildomus scenarijus siekiant įvertinti neapibrėžtumų įtaką analizės rezultatams (13 ir 14 lentelės). Atliktos jautrumo analizės rezultatai rodo, analizės rezultatai labiausiai jautrūs laiko perspektyvai, 6 proc. diskontavimo koeficientui efektyvumui ir kaštams, ilgalaikio trastuzumabo emtansino veiksmingumo prielaidoms, metastazinių būklių kaštų esminiam mažinimui. Tarnybos vertinimu, atlikta jautrumo analizė ir jos rezultatai rodo, kad modelis yra pakankamai tvarus, nes didžiausią įtaką analizės rezultatams turintys scenarijai praktikoje yra mažai tikėtini, todėl analizės rezultatai iš esmės yra patikimi.

Lentelė Nr. 13. Pareiškėjo pateikti ir Tarnybos perskaičiuoti (pagal atnaujintą modelį be/su PGS

*****	*****	*****	*****	*****
*****	*****	*****	*****	*****
*****	*****	*****	*****	*****
*****	*****	*****	*****	*****
*****	*****	*****	*****	*****

11. IŠVADA

Pagal Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymą Nr. 159 „Dėl Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“.

Klinikinio vertinimo išvada:

Siūlomo kompensuoti vaistinio preparato palyginamasis efektyvumas yra didesnis.
Siūlomo kompensuoti vaistinio preparato klinikinis veiksmingumas yra pagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimą lyginant su įprastine klinicine praktika.

Ekonominio vertinimo išvada:

Siūlomo kompensuoti vaistinio preparato kaštų naudingumas taikant PGS atitinka referencinę naudingumo vertę.

12. REKOMENDACIJA

Nagrinėta terapinė indikacija: Kadcyła monoterapijai yra skirtas teigiamą HER2 rodmenį turinčiu ankstyvuojū krūties vėžiu sergančių suaugusių pacientų adjuvantiniam gydymui, kuriems po neoadjuvantinio taksanų vartojimu pagrįsto gydymo ir į HER2 nukreiptos terapijos yra likutinė invazinė krūties ir (ar) limfmazgių liga.

Atsižvelgiant į vertinimo išvadas rekomenduojama kompensuoti vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją bei taikant PGS.

13. PRIEDAI

Priedas Nr. 1. Literatūros sąrašas, 6 lapai.

Priedas Nr. 2. Vaistinio preparato klinikinio ir ekonominio vertinimo protokolas, 64 lapai.

Priedas Nr. 3. Prognozuojamų PSDF biudžeto išlaidų vaistiniam preparatui apskaičiavimo protokolas, 8 lapai.

Priedas Nr. 4. Valstybinės ligonių kasos prie Sveikatos apsaugos ministerijos raštas dėl vaistinio preparato kainos atitikties deklaruotoms vaistinio preparato kainoms kitose Europos Sąjungos valstybėse, 1 lapas.

Priedas Nr. 5. Valstybinės ligonių kasos prie Sveikatos apsaugos ministerijos raštas dėl prognozuojamų PSDF biudžeto išlaidų vaistiniam preparatui apskaičiavimo (lydraštis), 1 lapas.

Viršininkas

Gytis Andrulionis