



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Pfizer Luxembourg SARL filialas
El. paštas: sarunas.sniute@pfizer.com

2020-10-22 Nr. 123.1/2020-2459

Į 2020-08-05 Nr.

**DĖL VAISTINIO PREPARATO PALBOCIKLIBO (IBRANCE) PARAIŠKOS ĮTRAUKTI Į
KOMPENSUOJAMŲJŲ VAISTŲ SĄRAŠUS IŠSAMIAUS VERTINIMO REZULTATŲ**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) įvertino Pfizer Luxembourg SARL filialo (toliau – Pareiškėjas) pateiktos vaistinio preparato palbociklibo (IBRANCE) paraiškos (toliau – Paraiška) (*Palbociklibas 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: - kartu su aromatazės inhibitoriumi moterims. Moterims, kurioms prasidėjusi premenopauzė arba perimenopauzė, endokrininę terapiją reikia derinti su luteinizuojančio hormono išsiskyrimą stimuliuojančio 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 PALOMA-2 atitiko krūties vėžio potipius, *Luminal A* ir *Luminal B* bei kiek pacientų buvo nustatytos metastazės kepenyse. Jei tiriamoji ir kontrolinė grupė būtų nesubalansuotos pagal šiuos požymius, Tarnyba prašo pakomentuoti šių netolygumų įtaką galutiniams tyrimo rezultatams (bendram išgyvenamumui ir išgyvenamumui be ligos progreso), atsižvelgiant į tai, kad *Luminal B* pacientai bei pacientai, kuriems nustatomos metastazės kepenyse, pasižymi blogesne prognoze.
- 1.2. Į vertinimui pateiktus klinikinius tyrimus PALOMA-1 ir PALOMA-2 buvo įtrauktos tik pomenopauzinio laikotarpio pacientės, o vaistą siūloma kompensuoti nepriklausomai nuo menopauzinio statuso. Prašome pateikti palbociklibo ir aromatazės inhibitoriaus derinio efektyvumo įrodymus, skiriant jį pre- ir perimenopauziniu laikotarpiu arba, jei tokių duomenų nėra, siūlome siaurinti siūlomą kompensuoti indikaciją, t. y. skirti palbociklibo ir aromatazės inhibitoriaus derinį tik pomenopauziniu laikotarpiu.
- 1.3. Prašome patikslinti, kiek klinikiniame tyrime PALOMA-2 buvo pacienčių, kurioms išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) buvo įvertintas kaip simptominis progresavimas. Prašome paaiškinti, kokiais kriterijais remiantis jis buvo vertinamas.

2. Palyginamasis saugumas:

- 2.1. Klinikiniame tyrime PALOMA-2 10 (2,3 proc.) palbociklibo-letrozolo grupės pacientų mirė skiriamo gydymo metu (t. y. per 28 dienas nuo paskutinės priskirto vaisto dozės), o placebo-letrozolo grupėje tokių pacientų buvo 4 (1,8 proc.). Detalesnės informacijos apie su gydymu susijusius mirties atvejus tyrimo ar stebėjimo (angl. *follow up*) metu nepateikta. Remiantis EPAR duomenis, 3/10 mirčių palbociklibo-letrozolo grupėje ir 2/4 mirčių placebo grupėje

buvo tiesiogiai susijusios su krūties vėžio progresavimu. Iš septynių mirčių palbociklibo-letrozolio grupėje, kurios buvo ne dėl ligos progreso, viena buvo dėl su gydymu susijusios pneumonijos ir plaučių nepakankamumo, dar viena mirtis – dėl kardiogeninio šoko, kuris buvo vertinamas kaip galimai susijęs su gydymu palbociklibu. Nurodykite informaciją apie 5 neaprašytus mirties atvejus.

- 2.2. Pateiktas bendras palbociklibo ir letrozolio derinio saugumo profilis, tačiau su gydymu susijusios (angl. *treatment-related*) nepageidaujamos reakcijos nepateiktos. Prašome, jei įmanoma, pateikti trūkstamus saugumo duomenis.

3. Klinikinis veiksmingumas:

- 3.1. Prašome, jei įmanoma, pateikti naujesnius BI tarpinės analizės duomenis. Jeigu tokių duomenų nėra, prašome pateikti koreliaciją tarp IBLP ir BI.
- 3.2. Šiuo metu į kompensuojamų vaistų A sąrašą metastazavusiam krūties vėžiui gydyti yra įtrauktas abemaciklibas, 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 pradinę endokrininę terapiją, 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“* ir ribociklibas derinyje su aromatazės inhibitoriais pre- ir perimenopauziniame laikotarpyje bei ribociklibas su fulvestrantu pomenopauziniame laikotarpyje. Siūloma kompensuoti palbociklibo indikacija ir į PALOMA-2 įtrauktų pacienčių populiacija atitinka dalį abemaciklibo ir ribociklibo kompensuojamos indikacijos (apima pomenopauzinį laikotarpį). Todėl Pareiškėjo yra prašoma atlikti netiesioginį palyginimą tarp palbociklibo (su fulvestrantu ir su letrozoliu), abemaciklibo (tik su fulvestrantu), ribociklibo (su letrozoliu prieš ir perimenopauziniame laikotarpyje bei su fulvestrantu pomenopauziniame laikotarpyje) bei gydymo fulvestranto monoterapija, norint pagrįsti palbociklibo klinikinį veiksmingumą.
- 3.3. Šiuo metu siūlomas kompensuoti vaistinis preparatas ribociklibas (*Kisqali skirtas vartoti derinyje su aromatazės inhibitoriumi skirtas moterų po menopauzės, lokaliai progresavusio ar metastazavusio krūties vėžio, kai nustatoma hormonų receptorių ir nenustatoma žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptorių 2, gydymui kaip pradinę endokrininę terapiją. Moterims prieš menopauzę arba perimenopauzės laikotarpiu endokrininę terapiją reikia skirti kartu su liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono (LHAH) agonistu*). Siūloma kompensuoti palbociklibo indikacija ir į PALOMA-2 įtrauktų pacienčių populiacija atitinka ribociklibo kompensuojamos indikacijos (palbociklibą galima skirti nepriklausomai nuo menopauzės statuso, o ribociklibą – pomenopauziniame laikotarpyje). Todėl rekomenduojame Pareiškėjui atlikti netiesioginį palyginimą tarp palbociklibo (skiriant jį su fulvestrantu bei su letrozoliu) ir ribociklibo (skiriant jį su fulvestrantu bei su letrozoliu), norint suteikti papildomos informacijos apie palbociklibo klinikinį veiksmingumą.
- 3.4. Prašome pateikti gyvenimo kokybės metodologijos ir rezultatų aprašymą su nuorodomis į šaltinius.

4. Farmakoeconomė 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. Pareiškėjas teigia, kad gyvenimo kokybės skirtumas nustatytas PALOMA-2 klinikiniame tyrime nebuvo statistiškai reikšmingas, tačiau pagrindinėje analizėje yra taikoma prielaida, kad gyvenimo kokybė skirsis priklausomai nuo taikomo gydymo. Prašome pagrįsti kodėl taikoma tokia prielaida, arba taikyti prielaidą, kad gyvenimo kokybė nesiskirs (bus naudojami apibendrinti gyvenimo kokybės duomenys (angl. *pooled data*)).
- 4.3. Atsižvelgiant į 3.1 punkte išvardintus argumentus, prašome pateikti palbociklibo (su letrozoliu) ir palbociklibo (su fulvestrantu), abemaciklibo (tik su fulvestrantu), ribociklibo (su letrozoliu prie- ir perimenopauziniame laikotarpyje bei su fulvestrantu pomenopauziniame laikotarpyje) bei gydymo fulvestranto monoterapija ekonominius palyginimus arba pagrįsti letrozolio kaip palyginamojo gydymo pasirinkimą ekonominėje analizėje.
- 4.4. Atsižvelgiant į 3.2 punkte pateiktą pastabą siūlome pateikti atnaujintą ekonominę analizę palyginant palbociklibo ir letrozolio derinį su gydymu palbociklibu (skiriant jį su fulvestrantu) ir ribociklibu (skiriant jį su fulvestrantu bei su letrozoliu).
- 4.5. Ekonominėje analizėje taikoma prielaida, kad vidutinis palbociklibu kartu su letrozoliu gydomas populiacijos amžius bus lygus Lietuvos nuolatinių gyventojų amžiui (2019 metų duomenys). Prašome pagrįsti prielaidą, kad pacientų pradedančių gydymą amžius sutaps su Lietuvos populiacijos amžiaus vidurkiu. Nesant pakankamo pagrindimo siūlome analizėje naudoti pacientų amžių stebėtą klinikiniame tyrime PALOMA-1.
- 4.6. Modelyje taikoma prielaida, kad ligai progresuojant, apie 75% pacienčių gauna aktyvų sekančios eilės gydymą, o 25% pacienčių bus taikoma geriausia palaikomoji terapija bei prielaida, kad po dviejų gydymo eilių visos pacientės gaus geriausią palaikomąją terapiją. Prašome pagrįsti šias prielaidas.
- 4.7. Prašome pagrįsti, kuo remiantis nustatytos sekančių terapijų tikimybės bei pateikti šaltinius, kuriais remiantis padarytos šios prielaidos. Prašome įvertinti ir pagrįsti, ar taikytos sekančių terapijų tikimybės atitinka Lietuvos klinikinę praktiką.
- 4.8. Prašome pagrįsti *Lloyd et al.* 2006 aprašyto algoritmo gyvenimo kokybės progresavus ligai taikymą ekonominėje analizėje argumentuojant šio algoritmo pritaikomumą šioje analizėje vertinamai pacientų populiacijai.
- 4.9. Atkreipiame dėmesį, kad net ir su palbociklibo Lietuvai taikomai kainai pritaikyta nuolaida pagal prieinamumo gerinimo schemą (PGS), Pareiškėjo apskaičiuotas palbociklibo inkrementinis kaštų naudingumo santykis (angl. *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER) viršija vaistinio preparato referencinę naudingumo vertę taikomą sunkiai ligos naštai. Atkreipiame dėmesį, kad remiantis Sveikatos apsaugos ministro įsakymo „Dėl referencinės kaštų naudingumo vertės dydžio“ projekto aiškinamuoju raštu: „<...> vertinant einamaisiais metais pateiktas paraiškas, bus naudojama užpraėjusių metų BVP reikšmė, paskelbta Lietuvos statistikos departamento internetiniame portale, t. y. vertinant 2020 m. pateiktas paraiškas būtų naudojama 2018 m. BVP reikšmė, kuri Statistikos departamento duomenimis siekia 16.157,5 euro <...>“. Siūlome teikti atnaujintą PGS.
- 4.10. Pagal Pareiškėjo pateiktus skaičiavimus, referencinei naudingumo vertei apskaičiuoti buvo naudojama 2019 metų Bendro vidaus produkto tenkančio vienam gyventojui vertė, todėl apskaičiuota didesnė nei turėtų būti referencinė naudingumo vertė. Atkreipiame dėmesį, kad net ir taikant didesnę referencinę naudingumo vertę, pateiktoje jautrumo analizėje stebima ICER reikšmė viršija šią vertę su daugeliu į jautrumo analizę įtrauktų kintamųjų. Prašome paaiškinti kaip Pareiškėjas rekomenduoja spręsti šiuos neapibrėžtumus dėl vaistinio preparato kaštų naudingumo. Rekomenduojame pateikti jautrumo analizės skaičiavimus atliktus mažinant vaistinio preparato kainą taip parodant ties kokia kaina sumažėja jautrių kintamųjų, su kuriais vaistinio preparato ICER viršija referencinę naudingumo vertę, skaičius. Esant galimybei rekomenduojama pateikti papildomą tikimybinę jautrumo analizę.
- 4.11. Ekonominėje analizėje naudoti klinikinio tyrimo PALOMA-1 duomenys, atsižvelgiant į tai, kad PALOMA-1 ir PALOMA-2 klinikinių tyrimų įtraukimo kriterijai ir palyginamieji gydymai buvo vienodi bei į tai, kad PALOMA-1 klinikinis tyrimas buvo antros

fazės, o PALOMA-2 trečios fazės klinikinis tyrimas, prašome pagrįsti kodėl nebuvo naudoti PALOMA-2 duomenys.

- 4.12. Atkreipiame dėmesį, kad PALOMA-1 klinikiniam tyrime trūko statistinės galios bendrojo išgyvenamumo duomenų skirtumo įrodymui, todėl sveikatai sukuriama nauda ilgalaikėje perspektyvoje yra neapibrėžta. Prašome pateikti galimus šio neapibrėžtumo valdymo pasiūlymus.

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