



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

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių
kompensavimo komisijai

**REKOMENDACIJA DĖL VAISTINIO PREPARATO PALBOCIKLIBAS (IBRANCE)
LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS LIGŲ,
VAISTINIŲ PREPARATŲ IR MEDICINOS PAGALBOS PRIEMONIŲ
KOMPENSAVIMO KOMISIJAI**

1. INDIKACIJA

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 fulvestrantu moterims, kurioms prieš tai taikyta endokrininė terapija. Moterims, kurioms prasidėjusi premenopauzė arba perimenopauzė, endokrininę terapiją reikia derinti su luteinizuojančio hormono išsiskyrimą stimuliuojančio hormono (LHAH) agonistu.

Pareiškėjas siūlė taikyti skyrimo sąlygą „*Gydymą IBRANCE pradėti ir prižiūrėti turi gydytojas, turintis vaistinių preparatų nuo vėžio skyrimo patirties*“.

Tarnyba atkreipia dėmesį, kad tai būtina sąlyga pagal PCS, todėl šios informacijos nereikėtų pateikti kaip skyrimo sąlygos.

2. DOZAVIMAS

Rekomenduojamoji dozė yra 125 mg palbociklibo vieną kartą per parą, gydymą tęsiant 21 parą iš eilės ir paskui darant 7 parų pertrauką (grafikas 3/1), kai visą ciklą sudaro 28 paros. Gydymas palbociklibu tęsiamas, kol stebima jo klinikinė nauda pacientui arba kol pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Kartu su palbociklibu skiriamo fulvestranto rekomenduojamoji dozė yra 500 mg, vaisto leidžiant į raumenis 1-ąją, 15-ąją ir 29-ąją paromis, o paskui – vieną kartą per mėnesį. Moterims, kurioms prasidėjusi premenopauzė arba perimenopauzė, prieš pradedant gydymą palbociklibo deriniu su fulvestrantu ir šio gydymo metu, vadovaujantis vietos klinicine praktika reikia skirti LHAH agonistų.

Pacientes reikia paskatinti dozę vartoti maždaug tuo pačiu paros metu. Jeigu pacientė išvemė arba praleidžia dozę, tą parą papildomos dozės vartoti negalima. Tolesnę skirtingą dozę reikia vartoti įprastu paros laiku.

3. VAISTINIO PREPARATO PRIEINAMUMAS

Palbociklibas užregistruotas 2016-11-09.

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. Krūties vėžio stadija nustatoma vadovaujantis Tarptautinės vėžio draugijų sąjungos patvirtinta TNM klasifikacija (1 – 3).

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.

Ligos stadija yra labai svarbus prognostinis faktorius. Prognozė gera, jei vėžys nustatomas I - II stadijoje ir laiku išoperuojamas. Tokie pacientai dažniausiai visiškai pasveiksta. III - IV stadijos vėžio prognozė bloga. Prognozė geresnė, jei navikas auga lėtai, turi ER ir PR, yra labiau diferencijuotas.

Lietuvoje sergančių krūties vėžiu asmenų skaičius lėtai auga ir nuo 12462 sergančių 2015 metais pasiekė 12629 sergančias 2019 metais. Lietuvoje, remiantis Higienos instituto pateiktais duomenimis, 2017 m. susirgo 2832 pacientės, o 491 pacientės mirė (4 – 6).

Lietuvos vėžio registro (LVR) duomenimis, Lietuvoje 2007 m. susirgusių krūties vėžiu moterų reliatyvus 1-erių metų išgyvenamumas buvo 92,8%, o 5-erių metų išgyvenamumas buvo 74,1% (7).

Lokaliai progresavęs HR teigiamas, HER2 neigiamas krūties vėžys yra terminalinė liga. Su išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu vidutinė tikėtina gyvenimo trukmė yra nuo 28 iki 31 mėnesio (8). Tarp pacienčių su ankstyvu krūties vėžiu apie 35% per metus liga progresuoja ir pereina į išplitusios ligos stadiją (9).

Lokaliai progresavusio ar metastazavusio HR teigiamo, HER2 neigiamo krūties vėžio standartinis gydymas yra hormonoterapija. Deja, daugeliui pacienčių vystosi rezistentiškumas terapijai. Ankstyvo krūties vėžio adjuvantinė hormonoterapija antiestrogenais ir gonadotropiną atpalaiduojančių hormonų (GAH) analogais skiriama premenopauzės metu, funkcionuojant hormonų receptoriams. Antiestrogeno (tamoksifeno) skiriama iki ligai progresuojant, bet ne ilgiau kaip 5 metus. GAH analogai (goserelinas) skiriami gydyti iki 2 metų mažos rizikos grupės moterims, jei nebuvo skirta chemoterapija. GAH analogai (goserelinas) kartu su tamoksifenu skiriami gydyti iki 2 metų vidutinės ir didelės rizikos grupės moterims, tamoksifenu gydoma iki 5 metų.

Po menopauzės, funkcionuojant hormonų receptoriams, tamoksifeno skiriama iki ligai progresuojant, bet ne ilgiau kaip 10 metų. Vidutinės ir didelės rizikos grupės moterims, baigus 2–3 metų gydymą tamoksifenu, skiriama fermentų inhibitorių. Taip pat fermentų inhibitorių skiriama, jei dėl gresiančių komplikacijų negalima skirti tamoksifeno. Fermentų inhibitorius letrozolas skiriamas moterims gydyti, baigus 5 metų gydymą tamoksifenu. Visi fermentų inhibitoriai vartojami ne ilgiau kaip 5 metus arba iki ligai progresuojant.

Metastazavusio krūties vėžio hormonoterapija skiriama nustačius teigiamus estrogenų ir / ar progesteronų receptorių. Taip pat hormonoterapija gali būti skiriama ir nenustačius hormonų receptorių (ar nesant galimybės juos nustatyti), jei yra ilgalaikė remisija po pirminio gydymo arba buvo atsakas į ankstesnį gydymą tamoksifenu.

Moterims po menopauzės skiriami fermentų inhibitoriai arba tamoksifenas iki ligos progresavimo. GAH analogai (goserelinas) skiriami kartu su tamoksifenu ar be jo tik premenopauzės metu, iki ligai progresuojant.

Antraeiliam gydymui vaistai skiriami pagal tai, kokie vaistai buvo skirti pirma eile. Jei kaip adjuvantiniai ar pirmaeiliai vaistai metastazavusiam krūties vėžiui gydyti buvo skirti fermentų inhibitoriai, tai kaip antraeilis vaistas iki ligai progresuojant gali būti skiriamas kitas fermentų inhibitorius ar tamoksifenas. Jei kaip adjuvantinis ar pirmaeilis vaistas metastazavusiam krūties vėžiui gydyti buvo skiriamas tamoksifenas, tai kaip antraeilis vaistas iki ligai progresuojant gali būti skiriamas fermentų inhibitorius ar fulvestrantas. Antiestrogenas fulvestrantas moterims po menopauzės skiriamas iki ligai progresuojant, jei kaip adjuvantinis vaistas buvo skiriamas tamoksifenas ir liga neprogresavo ilgiau negu 24 mėnesius, ar jei metastazavusiam krūties vėžiui gydyti buvo skiriamas tamoksifenas ir liga neprogresavo ilgiau negu 12 mėnesių.

Jei baigus gydymą antraeiliais vaistais teigiamų hormonų receptorių turintis krūties vėžys progresuoja, skiriamas gydymas fermentų inhibitoriais, antiestrogenu tamoksifenu ir progestinais (pvz., megestrolio acetatu).

Moterims, sergančioms lokaliai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu, kai nustatomi teigiami hormonų receptoriai, o žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptorių 2 yra neigiamas, kai prieš tai jau buvo skirta endokrininė terapija lokaliai išplitusiam ar metastazavusiam krūties vėžiui gali būti skiriama (1):

- Nepriklausomai nuo menopauzės statuso:
 - a. Abemaciclibas ir fulvestrantas (jei CDK4/6 inhibitorius nebuvo skirtas pirmaeiliam gydymui)
 - b. Aromatazės inhibitorius (anastrozolas, letrozolas, eksemestanas) (jei nebuvo skirti pirmaeilei endokrininei terapijai)
 - c. Tamoksifenas (jei nebuvo skirtas pirmaeilei endokrininei terapijai)

Moterims prieš menopauzę ir perimenopauzės laikotarpiais endokrininę terapiją reikia derinti su gydymu liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono agonistu (goserelinu).

- Tik pomenopauziniu laikotarpiu:
 - a. Ribociklibas ir fulvestrantas (jei CDK4/6 inhibitorius nebuvo skirtas pirmaeiliam gydymui)
 - b. Fulvestrantas (jei nebuvo skirtas pirmaeilei endokrininei terapijai)

5. Palyginamojo efektyvumo santrauka

Palyginamajam efektyvumui pagrįsti buvo pateiktas klinikinis tyrimas PALOMA-3. PALOMA-3 – tai tarptautinis, daugiacentris, santykiu 2:1 randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas 3 fazės klinikinis tyrimas, kuriame buvo vertintas palbociklibo ir fulvestranto derinio veiksmingumas ir saugumas, lyginant su placebo ir fulvestranto derinio veiksmingumu ir saugumu pacientėms, sergančioms lokaliai progresavusiu arba metastazavusiu krūties vėžiu, kuriame yra hormonų receptorių (HR), o žmogaus epidermio augimo faktoriaus 2-ojo tipo receptorių (HER2) rodmuo neigiamas, kurioms prieš tai taikyta endokrininė terapija. Randomizacija buvo stratifikuota pagal visceralinių metastazių buvimą, menopauzinį statusą tyrimo pradžioje (po menopauzė vs. pre-/perimenopauzė) ir jautrumą ankstesnei endokrininei terapijai. Pacientės buvo laikomos jautriomis ankstesnei endokrininei terapijai, jei atkrytis įvyko po 24 mėnesių nuo adjuvantinės hormoninės terapijos pradžios ar turėjo klinikinės naudos (objektyvus atsakas ar stabili liga trunkanti ≥ 24 savaites) iš ankstesnės pažengusio vėžio endokrininės terapijos.

Pagrindiniai įtraukimo kriterijai:

- 18 ar vyresnės moterys:
 - Po menopauzės:
 - ≥ 60 metų;

- <60 metų ir bent 12 iš eilės einančių mėnesių nebuvo mėnesinių, nesant kitų patologinių ar fiziologinių priežasčių, o serumo estradiolio ir folikulus stimuliuojančio hormono kiekis atitinka pomenopauziniam laikotarpiui būdingas laboratorines normos ribas
- Dokumentuotas abipusis kiaušidžių pašalinimas
- Mediciniškai patvirtintas kiaušidžių nepakankamumas

ARBA

- Pre/perimenopauzinis laikotarpis, t.y. neatitinka pomenopauzinio laikotarpio kriterijų
- Pre/perimenopauzinio laikotarpio moterys galėjo būti įtrauktos į tyrimą, jeigu jos galėjo būti gydomos LHRH agonistu goserelinu. Goserelinas ar kitas LHRH agonistas turėjo būti pradėtas bent 4 savaitės prieš randomizaciją. Tačiau jeigu buvo skirtas kitas LHRH agonistas nei goserelinas, tyrimo metu turėjo būti pakeistas į gosereliną.
- Histologiškai ar citologiškai patvirtintas pažengęs krūties vėžys, kurio neįmanoma gydyti radikaliai
- Dokumentuotas ER ir/ar PR teigiamas navikas ($\geq 1\%$ teigiamai nusidažiusių ląstelių) pagal naujausią naviko biopsiją
- Dokumentuotas HER-2 neigiamas navikas, pagal naujausią naviko biopsiją
- Atitinka šiuos kriterijus dėl ankstesnio gydymo:
 - Liga progresavo ankstesnio gydymo metu arba per 12 mėnesių nuo (neo)adjuvantinio aromatazės inhibitoriumi (po menopauzės) ar tamoksifenu (pre/perimenopauzė).
 - Liga progresavo gydymo aromatazės inhibitoriumi metu arba per 1 mėnesį nuo pažengusio/ metastazavusio krūties vėžio gydymo užbaigimo (po menopauzės) ar gydymo endokrininės terapijos metu arba per 1 mėnesį nuo pažengusio/ metastazavusio krūties vėžio gydymo užbaigimo (pre-/perimenopauzė).
 - Viena ankstesnė chemoterapijos eilė pažengusiam/ metastazavusiam krūties vėžiui buvo leidžiama
- Išmatuojama liga pagal RECIST v1.1 kriterijus arba tik kaulus apimanti liga.
- ECOG

0-1

Pagrindiniai atmetimo kriterijai:

- Ankstesnis gydymas CDK inhibitoriumi, fulvestrantu, everolimusu ar kitu vaistu, kuris inhibuoja PI3K-mTOR kelią.
- Pacientės, sergančios pažengusiu/metastazavusiu, simptominiu krūties vėžiu su visceraliniu išplitimu, esant gyvybei grėsmingų komplikacijų rizikai (masyvus, nekontroliuojamas skystis pleuros, perikardo, pilvaplėvės ertmėse, plaučių limfangitas, > 50 proc. kepenų pažeidimas)
- Žinomos aktyvios nekontroliuojamos ar simptominės CNS metastazės, karcinomatosis meningitas ar leptomeninginė liga.
- Stiprių CYP3A4 inhibitorių ar induktorių, QT intervalą ilginančių vaistų vartojimas.

Tyrimo metu palbociklibo geriamosios kapsulės 125 mg (ir atitinkamos placebo kapsulės) buvo geriamos vieną kartą per dieną nuo 1 iki 21-os 28 dienų ciklo dienos. 500 mg fulvestranto buvo leidžiama į raumenis kaip dvi iš eilės einančios injekcijos 1-ąją ir 15-ąją pirmojo ciklo dienomis, vėliau kas 28 (± 7 dienos) pradedant nuo pirmos 28 dienų ciklo dienos. Pre-/perimenopauzinio laikotarpio moterims taip pat kas 28 dienas buvo skiriamas goserelinas viso tyrimo metu, pradedant 4 savaites prieš randomizaciją.

Gydymas buvo tęsiamas iki objektyviai patvirtinto ligos progreso, nepriimtino toksinio poveikio ar atsisakymo dalyvauti tyrime. Dėl pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų buvo leidžiamas etapinis palbociklibo ar placebo dozės sumažinimas (iki 100 mg, tada iki 75 mg, tada iki 75 mg dvi savaites vartojant vaisto ir dvi savaites darant pertrauką). Fulvestranto dozės mažinimas nebuvo galimas. Naujo palbociklibo ar placebo ciklo pradėjimas buvo atidedamas kol nepageidaujamos reakcijos

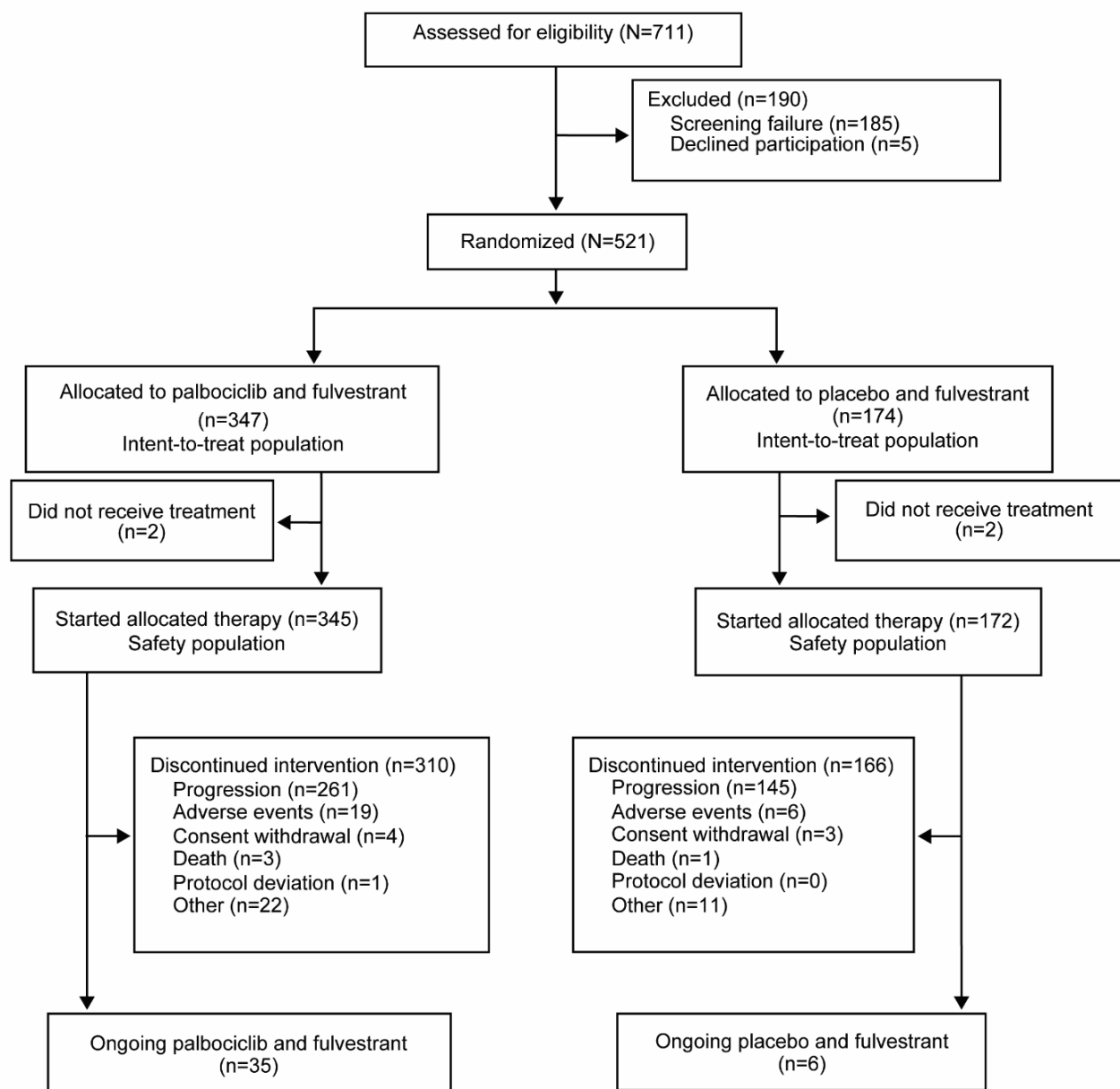
intensyvumas sumažės iki 2 ar mažesnio laipsnio. Fulvestranto ir goserelino skyrimas nebuvo atidedamas.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progreso (IBLP) tyrėjo vertinimu pagal RECIST v1.1 kriterijus. IBLP buvo apibrėžtas kaip laikas nuo randomizacijos iki laiko, kai pirmą kartą objektyviai buvo dokumentuotas ligos progresas ar mirties dėl bet kokios priežasties, nesant dokumentuoto ligos progreso, priklausomai nuo to, kas įvyksta pirmiau.

Vaizdiniai tyrimai (KT, MRT ar abu) buvo atliekami atrankos metu per 4 savaites iki randomizacijos ir kartojamos kas 8 ± 1 savaites iki ligos progreso. Jei gydymas buvo nutraukiamas, pacientams vaizdiniai tyrimai buvo atliekami kaip numatyta kas 8 sav. iki ligos progreso.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo vertinta tyrėjų (kurie nežinojo priskirto gydymo), be to, atsitiktinai 40% tyrimo imties buvo papildomai vertinta maskuoto nepriklausomo centrinės peržiūros komiteto (*Blinded Independent Central Review (BICR)*), siekiant patikrinti pirminį tyrėjų PFS vertinimą. Ligos progresui vertinti buvo naudojami RECIST v1.1 kriterijai.

Į klinikinį tyrimą PALOMA-3 buvo randomizuota 521 pacientė, iš kurių 347 pateko į palbociklibo grupę, o 174 – į placebo grupę. Iš viso, gydymas buvo skirtas 345 pacientėms palbociklibo grupėje ir 172 pacientėms placebo grupėje (**Klaida! Nerastas nuorodos šaltinis.**).



Pav. 5.1. CONSORT diagrama.

Pradinės tiriamųjų charakteristikos pateiktos lentelėje (Pav. 5.1).

Lentelė 5.1. Pradinės tiriamųjų charakteristikos klinikiniam tyrimo PALOMA-3

Charakteristika	Palbociklib + fulvestrantas (N=347)	Placebas + fulvestrantas (N=174)
Amžiaus mediana (min-max)	57 (30-88)	56 (29-80)
<65, n (%)	261 (75,2)	131 (75,3)
≥ 65, n (%)	86 (24,8)	43 (24,7)
Rasė, n (%)		
Baltieji	252 (72,6)	133 (76,4)
Juodieji	12 (3,5)	8 (4,6)
Azijiečiai	74 (21,3)	31 (17,8)
Kiti	8 (2,3)	1 (0,6)
Nenurodyta	1 (0,3)	1 (0,6)
Etniškumas, n (%)		
Ispanai/Latino	17 (4,9)	11 (6,3)
Ne ispanai/Latino	329 (94,8)	161 (92,5)

Charakteristika	Palbociklib + fulvestrantas (N=347)	Placebas + fulvestrantas (N=174)
Nenurodyta	1 (0,3)	2 (1,1)
ECOG, n (%)		
0	206 (59,4)	116 (66,7)
1	141 (40,6)	58 (33,3)
Jautrumas ankstesnei hormoninei terapijai, ^a n (%)		
Taip	274 (79,0)	136 (78,2)
Ne	73 (21,0)	38 (21,8)
Visceralinės metastazės, ^a n (%)		
Taip	206 (59,4)	105 (60,3)
Ne	141 (40,6)	69 (39,7)
Menopauzinis statusas, ^{a,b} n (%)		
Pre-/peri-	72 (20,7)	36 (20,7)
Po-	275 (79,3)	138 (79,3)
Ankstesnės sisteminės terapijos, n (%)		
Ne	0 (0)	0 (0)
Taip	347 (100)	174 (100)
Režimų kiekis		
1	78 (22,5)	45 (25,9)
2	131 (37,8)	63 (36,2)
3	85 (24,5)	40 (23,0)
>3	53 (15,3)	26 (14,9)
Ankstesnė chemoterapija pirminei diagnozei, n (%)		
Ne	95 (27,4)	37 (21,3)
Taip	252 (72,6)	137 (78,7)
Gydymo tipai		
Neoadjuvantinis	66 (19,0)	33 (19,0)
Adjuvantinis	151 (43,5)	88 (50,6)
Pažengusios/metastazavusios ligos	107 (30,8)	62 (35,6)
Trūksta duomenų	2 (<1,0)	2 (1,1)
Ankstesni hormoniniai režimai pirminei diagnozei, n (%)		
1	134 (38,6)	77 (44,3)
>1	213 (61,4)	97 (55,7)
Ankstenė hormoninė terapija, n (%)		
Tamoksifenas	210 (60,5)	104 (59,8)
Aromatazės inhibitoriai	296 (85,3)	151 (86,8)
Išmatuojama liga, n (%)		
Taip	267 (76,9)	138 (79,3)
Ne	80 (23,1)	36 (20,7)
Apimtos ligos vietos, n (%)		
Kaulai	264 (76,1)	130 (74,7)
Krūtys	60 (17,3)	18 (10,3)
Kepenys	127 (36,6)	81 (46,6)
Plaučiai	100 (28,8)	45 (25,9)
Limfmazgiai	138 (39,8)	63 (36,2)
Kiti	122 (35,2)	51 (29,3)
Ligos stadija pradinės diagnozės metu, n (%)		
I	23 (6,6)	11 (6,3)
IB	3 (0,9)	2 (1,1)
II	22 (6,3)	15 (8,6)
IIA	59 (17,0)	20 (11,5)
IIB	39 (11,2)	21 (12,1)
III	42 (12,1)	29 (16,7)
IIB	13 (3,7)	7 (4,0)

Charakteristika	Palbociklib + fulvestrantas (N=347)	Placebas + fulvestrantas (N=174)
III C	14 (4,0)	11 (6,3)
IV	86 (24,8)	36 (20,7)
Kita	13 (3,7)	8 (4,6)
Nežinoma	33 (9,5)	14 (8,0)

Į palbociklibo grupę įtrauktiems pacientams metastazės kepenyse buvo nustatytos rečiau nei placebo grupėje (Lentelė 5.1). Metastazės kepenyse yra nepalankios prognozės rodmuo. Į placebo grupę įtrauktiems pacientams buvo dažniau skirta chemoterapija adjuvantiniam gydymui ir metastazavusiai ligai gydyti.

Pareiškėjo buvo paprašyta pateikti duomenis, kiek iš įtrauktų pacientų į klinikinį tyrimą PALOMA-3 atitiko krūties vėžio potipius Luminal A ir Luminal B. Taip pat, Tarnyba prašė pakomentuoti šių netolygumų įtaką galutiniams tyrimo rezultatams (bendram išgyvenamumui ir išgyvenamumui be ligos progreso), atsižvelgiant į tai, kad Luminal B pacientai pasižymi blogesne prognoze.

Pareiškėjas pažymėjo, kad tarp klinikinio tyrimo PALOMA-3 įtraukimo kriterijų nėra reikalaujančių, jog atrankos į tyrimą metu ar iki jo būtų nustatytas arba žinomas pacientų krūties vėžio potipis (luminal A, luminal B), pagal įtraukimo kriterijus buvo reikalaujama tik estrogenų receptorių (ER) ir/arba progesterono receptorių (PR) raiškos ir kad HER2 raiška būtų neigiama. Tarp įtraukimo kriterijų buvo reikalaujantis pateikti formaline fiksuotų ir parafine įlietų (FFPE) biopsijos mėginių, tačiau jie buvo tirti vėliau, retrospektyviai, pacientės nebuvo skirstomos (stratifikuojamos) į gydymo grupes pagal biomarkerius, kuriuos buvo galima nustatyti iš gautų mėginių. Taip pat, pagal šio tyrimo planą nebuvo numatyta įtrauktų pacientų gydymo efektyvumo analizė pagal krūties vėžio potipius luminal A ir luminal B.

Visgi, krūties vėžio potipių analizė buvo galima tiems pacientams, kurių naviko audinių pavyzdžiai biomarkerių analizei buvo paimti ir tinkami išanalizuoti. Proliferacijos indeksas Ki67 yra svarbus biologinis žymuo atskiriant luminal A (Ki67 <14 proc.) ir luminal B (Ki67 >14 proc.) potipius vieną nuo kito. Papildomai buvo atliktos tik IBLP analizės pagal krūties vėžio potipius.

Į klinikinį tyrimą PALOMA-3, iš viso buvo įtrauktas 521 pacientas, iš kurių buvo surinkti ir išanalizuoti 462 navikų biopsijos mėginiai, 159 (53%) iš jų buvo archyviniai pirminių navikų mėginiai ir 142 (47%) buvo metastazinės ligos audinių mėginiai.

Viena IBLP analizė pagal luminalinius potipius buvo atlikta kartu analizuojant pirminių navikų mėginius ir mėginius iš metastazavusios ligos audinių, kita analizė – analizuojant tik pacientus, kurių biopsijos mėginiai buvo paimti, esant metastazavusiai ligai.

Pirmu atveju, pacientų pasiskirstymas pagal luminalinį potipį buvo atitinkamai 44% su luminal A potipiu (83 pacientai palbociklibo-fulvestranto gydymo grupėje ir 50 pacientų placebo-fulvestranto grupėje) ir 30,8% su luminal B potipiu (61 pacientas palbociklibo-fulvestranto gydymo grupėje ir 32 pacientai placebo-fulvestranto grupėje), 25% pacientų buvo neluminalinio naviko tipo.

Antru atveju, tarp pacientų, kurių metastazavusios ligos naviko audiniai buvo analizuoti, 37% buvo luminal A potipio (31 pacientas palbociklibo-fulvestranto gydymo grupėje ir 21 pacientas placebo-fulvestranto grupėje), 33% buvo luminal B potipio (32 pacientai palbociklibo-fulvestranto gydymo grupėje ir 15 pacientų placebo-fulvestranto grupėje), 30% buvo neluminalinio naviko tipo.

Tarp pacientų, kurie pateikė archyvinis mėginius iš pirminio naviko audinio ir pacientų, kuriems buvo paimti audinių mėginiai iš metastazių, t.y. visi gauti mėginiai, kuriuos buvo galima išanalizuoti (n=302), IBLP mediana tarp luminal A tipo pacientų buvo 16,6 mėn. palbociklibo-fulvestranto grupėje ir 4,8 mėn. placebo-fulvestranto grupėje (rizikos santykis 0,41; 95% PI, 0,25-0,66). IBLP

mediana tarp luminal B tipo pacientų buvo 9,2 mėn. palbociklibo-fulvestranto ir 3,5 mėn. placebo-fulvestranto grupėje (rizikos santykis 0,64; 95% PI, 0,38 -1,09).

Tarp pacientų, kuriems buvo paimti audinių pavyzdžiai iš metastazių (n = 142), nepriklausomai nuo potipio luminal A ar luminal B palbociklibo ir fulvestranto derinys pailgino IBLP lyginant su fulvestranto ir placebo deriniu - pacientų su luminal A navikais IBLP mediana buvo 13,9 mėn. palbociklibo su fulvestrantu grupėje lyginant su 3,5 mėn. placebo su fulvestrantu grupėje (rizikos santykis, 0,23; 95% PI 0,11–0,47; P = 0,000158). Tarp pacientų su luminal B navikais, IBLP mediana buvo 9,5 mėn. palbociklibo su fulvestrantu grupėje lyginant su 2,0 mėn. placebo su fulvestrantu grupėje (rizikos santykis 0,26; 95% PI 0,12–0,56; P = 0,000269).

Daroma išvada, kad palbociklibo ir fulvestranto derinys statistiškai reikšmingai pailgino IBLP lyginant su placebo ir fulvestranto deriniu pacientėms, kurioms buvo nustatytas luminal A krūties vėžio potipis, bet ne luminal B krūties vėžio potipis. Atkreipiamas dėmesys, kad minėtų pogrupių imtys buvo mažos (133 luminal A; 93 luminal B), o tai didina klaidingai neigiamų rezultatų tikimybę.

Duomenų apie krūties vėžio potipio įtaką bendrajam išgyvenamumui, skiriant gydymą palbociklibu-fulvestrantu ir placebo-fulvestrantu, nepateikta.

Metastazės kepenyse

Pirminio vertinimo metu buvo atkreiptas dėmesys, kad į placebo grupę klinikiniame tyrime PALOMA-3 buvo įtraukta daugiau pacientų su metastazėmis kepenyse nei palbociklibo grupėje (Lentelė 5.1). Kadangi metastazės kepenyse yra blogesnės prognozės žymuo, Pareiškėjo buvo paprašyta pakomentuoti šio netolygumo įtaką galutiniams rezultatams.

Klinikiniame tyrime PALOMA-3 pacientai, pagal tyrimo planą, buvo randomizuoti į tyrimo grupes ir stratifikuojant pagal dokumentuotą jautrumą ankstesnei hormonų terapijai, menopauzės būseną įtraukimo į tyrimą metu (premenopauzės, perimenopauzės arba postmenopauzės) bei vidaus organų metastazių buvimą. Buvo vertinama bendrai visceralinių metastazių buvimas kaip stratifikavimo faktorius, bet ne jų lokacija. Nebuvo suplanuota analizė pagal metastazių lokaciją. Visceralinės metastazės PALOMA-3 klinikiniame tyrime buvo apibrėžiamos kaip metastazės šiuose vidaus organuose: plaučiai, galvos smegenys, kepenys, pleura, pilvaplėvė. Į klinikinį tyrimą PALOMA-3 įtrauktų pacientų pradinių charakteristikų skirtumai nebuvo reikšmingi pagal stratifikavimo faktorius. Kalbant apie visceralines metastazes, palbociklibo-fulvestranto grupėje 59.4% pacientų (n=206), o placebo-fulvestranto grupėje 60.3% pacientų (n=105) turėjo visceralinių metastazių, todėl pacientų pasiskirstymas pagal šį faktorių abiejose gydymo šakose buvo tolygus. Taip pat reikėtų atkreipti dėmesį, jog tik apie trečdalis į tyrimą įtrauktų pacientų turėjo tik po vieną pažeistą organą, į kurį liga metastazavo, didžioji dauguma – turėjo po 2 ir daugiau pažeistų organų, į kuriuos išplitusios metastazės, todėl į visceralines metastazes reiktų žiūrėti kaip į vieną bendrą faktorių. Pagal atskirus pacientų charakteristikų rodiklius (kurie gali būti vertinami kaip blogesnės prognozės žymenys) galima rasti daugiau pacientų su blogesnės prognozės žymenimis ir palbociklibo grupėje (IV stadijos liga; pažaidų skaičius).

Klinikinio tyrimo PALOMA-3 protokolo įtraukimo kriterijai aiškiai apibrėžė kepenų funkcijos laboratorinius parametrus (ALT/AST, šarminės fosfatazės, bilirubino kiekis), kurie negalėjo viršyti nurodytos ribos ir sudarė prielaidą, jog pacientų kepenų būklė net ir esant metastazėms, prieš įtraukiant juos į tyrimą, yra patenkinama; be to, nebuvo galima įtraukti pacientų, jei buvo gyvybei pavojingų komplikacijų rizika trumpuoju laikotarpiu įskaitant atvejus, kai pažeista daugiau kaip 50% kepenų.

Pareiškėjo paaiškinimas laikomas priimtinu.

Netolygumai pagal anksčiau taikytą sisteminį gydymą

Atlikusi pirminį vertinimą, Tarnyba atkreipė dėmesį, kad pacientams patekusiems į placebo grupę klinikiniam tyrimui PALOMA-3 buvo dažniau skirta chemoterapija adjuvantinio gydymo metu ir metastazavusios ligos gydymui. Tai rodo, jog į placebo grupę buvo galimai įtraukti blogesnės prognozės pacientai. Pareiškėjo buvo paprašyta pakomentuoti šio galimo netolygumo įtaką tyrimo rezultatams (bendram išgyvenamumui ir išgyvenamumui be ligos progreso).

Anot Pareiškėjo, klinikinio tyrimo PALOMA-3 analizės rezultatai rodo, kad pradinės pacientų charakteristikos visų randomizuotų pacientų populiacijoje buvo gerai subalansuotos, o tarp tyrimo grupių nebuvo reikšmingų skirtumų.

Pareiškėjas taip pat atkreipė dėmesį, kad į klinikinį tyrimą PALOMA-3 įtraukti pacientai palbociklibo grupėje dažniau buvo gydyti trimis sisteminės terapijos režimais, kas leistų įtarti, kad į palbociklibo grupę buvo įtraukti blogesnės prognozės pacientai. Pogrupių IBLP ir bendrojo išgyvenamumo analizės (Figure 3 ir Figure 4, paraiškoje) neparodė, kad nereikšmingi skirtumai pagal anksčiau taikytą gydymą galėtų turėti įtaką tyrimo rezultatams.

Tarnyba pažymi, kad Pareiškėjo nurodytas 1,5 proc. skirtumas tarp grupių (gydymas 3 sisteminės terapijos režimais 24,5 proc. palbociklibo-fulvestranto gr. ir 23,0 proc. placebo fulvestranto grupėje) nėra laikomas reikšmingu. Skirtumas pagal ankstesnio gydymo tipą buvo kur kas didesnis - adjuvantinį ir pažengusios/metastazavusios ligos gydymą gavo 74,3 proc. palbociklibo-fulvestranto grupės pacientų ir 86,2 proc. placebo-fulvestranto grupės pacientų. Pareiškėjas nepakomentavo tokio skirtumo galimos įtakos galutiniams rezultatams, todėl Tarnyba lieka prie ankstesnio vertinimo, kad šis netolygumas galėjo prisidėti prie geresnių IBLP ir BI rezultatų palbociklibo ir fulvestranto grupėje.

Rezultatai

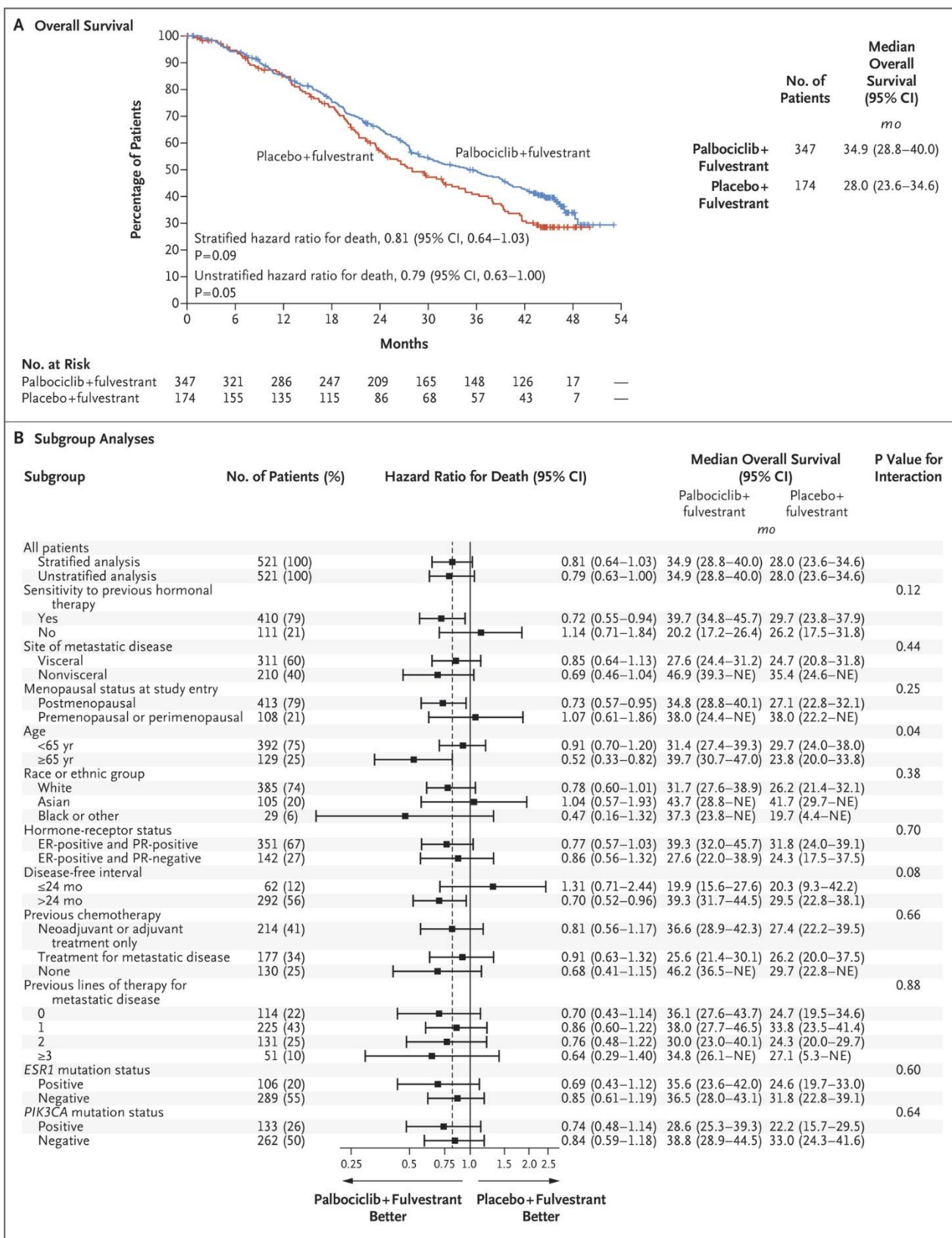
Išgyvenamumas be ligos progreso

Duomenų rinkimo galutinei IBLP analizei sustabdymo metu (2015-10-23), buvo įvykę 333 ligos progreso ar mirties atvejai: 200 (57,6 proc. iš 347) palbociklibo grupėje ir 133 (76,4 proc. iš 174) placebo grupėje. IBLP mediana (95 proc. PI) palbociklibo derinio grupėje buvo **11,2 mėn.** (9,5, 12,9), o placebo grupėje **-4,6 mėn.** (3,5, 5,6); stratifikuotos analizės RS – 0,497 (95% PI: 0,398, 0,620; stratifikuota vienas p < 0,0001) palbociklibo derinio naudai.

Bendrasis išgyvenamumas

Duomenų rinkimo BI analizei sustabdymo metu (2018-04-13) buvo įvykusių 310 mirčių, dėl to buvo galima atlikti galutinę analizę. BI analizės rezultatų santrauka pateikta Lentelė 5.2 ir Pav. 5.2. BI skirtumas tarp palbociklibo ir placebo grupių nebuvo statistiškai reikšmingas.

Lentelė 5.2. Bendrojo išgyvenamumo galutinė analizė, bent viena vaisto doze gydytų pacientų populiacija (angl. as treated population).



Pav. 5.2. BI analizės rezultatai bendrojoje populiacijoje ir pogrupiuose.

Antrinės vertinamosios baigtys susijusios su naviko atsaku

Lentelė 5.3 pateikiami apibendrinti antrinių vertinamųjų baigčių, susijusių su naviko atsaku ir jo trukme, rezultatai.

Lentelė 5.3. Atsakas ir atsako trukmė į skirtą gydymą

Baigtis	Palbociklibas + Fulvestrantas (N=347)	Placebas + Fulvestrantas (N=174)	Santykinis efektas [šansų santykis] (95% PI) p-reiškėmė
Naviko atsakas			
OA % (95% CI)	21,0 (16,9, 25,7)	8,6 (4,9, 13,8)	2,78 (1,56, 5,60) p=0,0001
OA % (95% CI) (pacientams su išmatuojama liga tyrimo pradžioje)	27,3 (22,1, 33,1)	10,9 (6,2, 17,3)	3,03 (1,64, 5,99) p<0,0001
Kliniškai naudingas atsakas* % (95% PI)	66,3 (61,0, 71,2)	39,7 (32,3, 47,3)	3,02 (2,05, 4,57) p<0,0001
Atsako trukmė			
Mediana, mėn. (95% PI)	10,4 (8,3, NE)	9,0 (5,6, NE)	

*Kliniškai naudingas atsakas apibrėžtas kaip visiškas atsakas, dalinis atsakas ar stabili liga ≥ 24 savaites pagal RECIST v1.1 kriterijus; OA – objektyvus atsakas

Laikas iki paskesnės chemoterapijos

Laikas iki chemoterapijos palbociklibo derinio grupėje buvo 17,6 mėn. (95 proc. PI 15,2, 19,7), o placebo grupėje 8,8 mėn. (95 proc. PI 7,3, 12,7); RS 0,58; 95 proc. PI: 0,47, 0,73; P<0,001.

Pacientų praneštos baigtys

Pacientų praneštos baigtys buvo vertinamos toje populiacijoje, kur jas buvo įmanoma įvertinti (angl. PRO-evaluable population) pirminės analizės metu (2014-12-05).

Atlikus išsamią Paraiškos analizę, Pareiškėjo buvo paprašyta detalai paaiškinti gyvenimo kokybės vertinimo klinikiniam tyrimui PALOMA-3 metodiką (kaip dažnai buvo vertinama gyvenimo kokybė, kokiais intervalais, kiek kartų vienas pacientas užpildė klausimynus ir kt.) bei pateikti šią informaciją pagrindžiančius šaltinius.

Pareiškėjas nurodė, kad iš viso, klinikiniam tyrimui PALOMA-3 buvo naudojami 3 gyvenimo kokybės klausimynai: EuroQoL-5D (EQ-5D), klausimynas EORTC QLQ-C30 v3.0 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life questionnaire*) ir jo krūties vėžio modulis EORTC QLQ-BR23. Pacientai klausimynus pildė 1-ą dieną per 1-4 ciklus, po to 1-ą dieną kas antro kito ciklo metu pradedant nuo 6 ciklo (t.y. 6, 8, 10 ciklai ir t.t.), taip pat gydymo užbaigimo vizito metu.

Pacientų dalis, užpildžiusių bent vieną klausimyno EORTC QLQ-C30 klausimą nuo tyrimo pradžios iki 14 ciklo svyruoja nuo 96,9% iki 100% palbociklibo su fulvestrantu grupėje ir nuo 95,8% iki 100% placebo su fulvestrantu grupėje.

Klausimyno EORTC QLQ-BR23 užpildymo dažnis nuo tyrimo pradžios iki 14 ciklo svyruoja nuo 93,8% iki 100% palbociklibo su fulvestrantu grupėje ir nuo 95,8% iki 100% placebo su fulvestrantu grupėje.

EQ-5D klausimyną užpildžiusių pacientų dalis nuo tyrimo pradžios iki 14 ciklo svyruoja nuo 87,5% iki 100% palbociklibo su fulvestrantu grupėje ir nuo 95,8% iki 100% placebo su fulvestrantu grupėje.

Taip pat Pareiškėjo buvo paprašyta patikslinti kokios šalies/regiono reikšmės (angl. *value set*) buvo naudojamos apskaičiuoti EQ-5D indeksą, kurio rezultatai pateikti Paraiškoje bei *Loibl et al. 2016*

publikacijoje. Pareiškėjas tokios informacijos nepateikė, tačiau nurodė, kad EQ-5D indeksas buvo apskaičiuotas remiantis klinikinio tyrimo PALOMA-3 statistinės analizės planu.

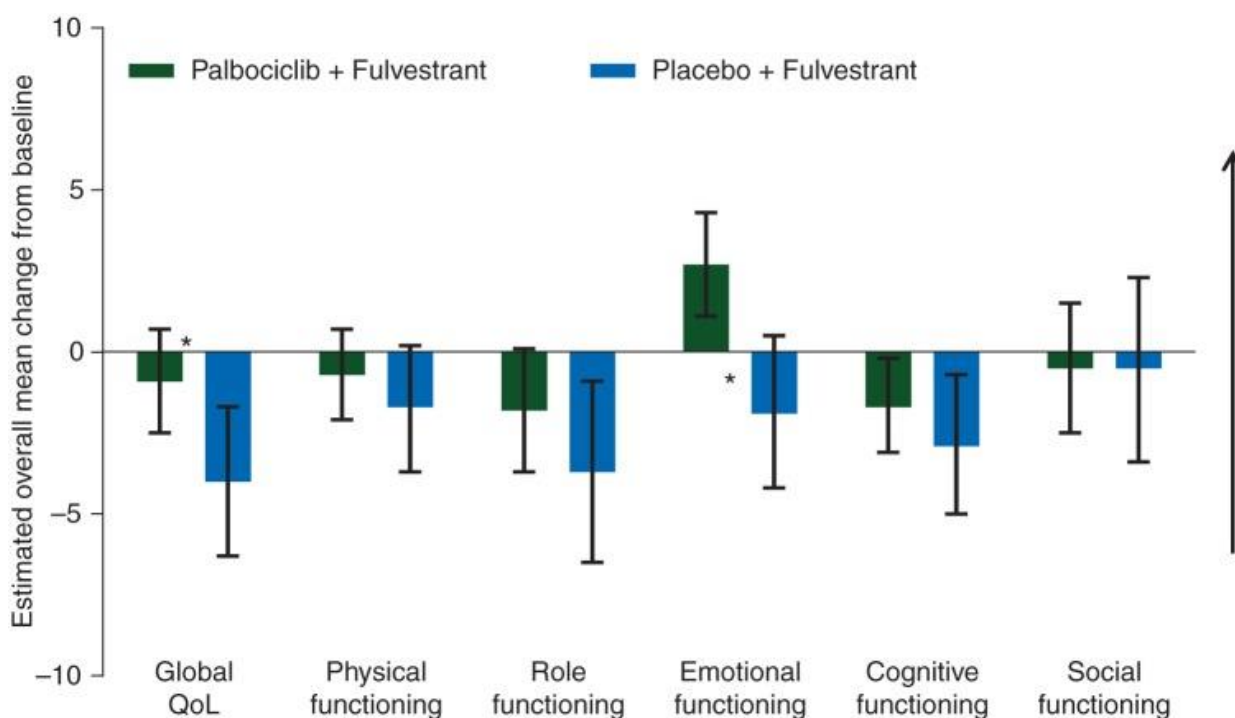
EORTC QLQ-C30

Pradiniai vidutiniai bendros gyvenimo kokybės (angl. *global QOL*) įverčiai buvo panašūs palbociklibo derinio ir placebo derinio grupėse: 65,9 [95% PI: 63,5, 68,2] vs. 65,3 [95% PI: 61,9; 68,6].

Bendros gyvenimo kokybės įverčio pokytis lyginant su pradiniu buvo statistiškai reikšmingai mažesnis palbociklibo grupėje lyginant su placebo grupe (-1,6 [95% PI, -3,2, 0,0] vs. -5,4 [95% PI: -7,8, -3,0]; $p = 0,011$), o tai rodo, kad gydymas palbociklibo deriniu reikšmingai mažiau pablogino gyvenimo kokybę nei placebo deriniu.

Emocinio funkcionavimo dalies įverčio pokytis lyginant su pradiniu buvo statistiškai reikšmingai palankesnis palbociklibo derinio grupėje nei placebo grupėje (2,5 [95% PI: 1,0, 4,0] vs. -2,2 [95% PI: -4,5, 0,1]; $p = 0,0007$).

Fizinio, rolių, kognityvinio, socialinio funkcionavimo dalyse pokyčio lyginant su pradiniu skirtumas tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingas (Pav. 5.3).



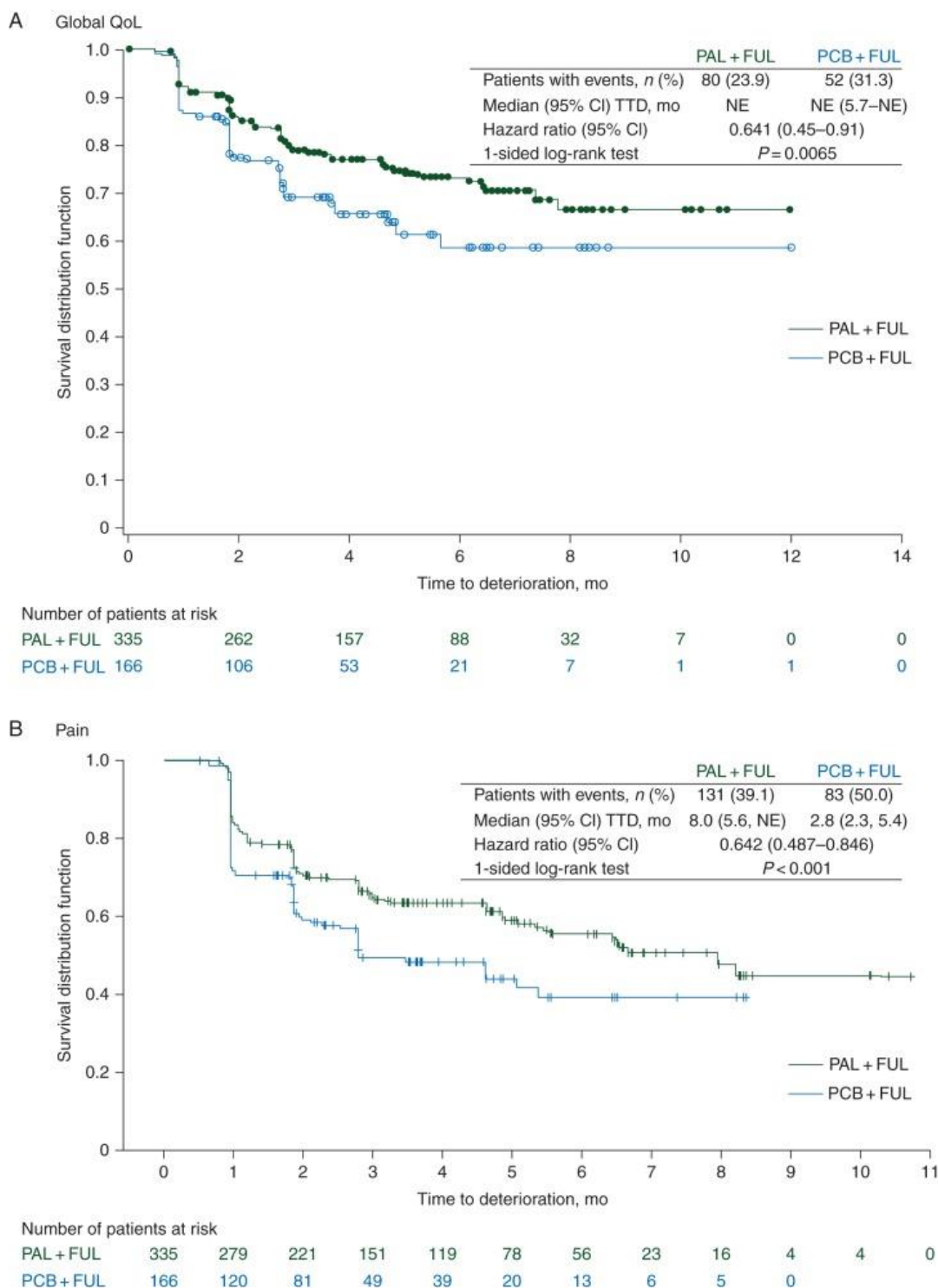
Pav. 5.3. Gyvenimo kokybės pokyčiai pagal EORTC QLQ-C30

Simptomų skalės (QLQ-C30). Tyrimo pradžioje vidutiniai simptomų įverčiai palbociklibo derinio ir placebo derinio grupėse buvo panašūs, išskyrus nemigą (26,3 proc. placebo derinio grupėje ir 32,9 proc. palbociklibo derinio grupėje). Abiejose grupėse simptomų intensyvumas vertintas kaip nedidelis.

Nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp palbociklibo ir placebo grupių, vertinant skausmo pokytį lyginant su pradiniu, kuris palbociklibo grupėje buvo didesnis; skirtumas tarp grupių buvo -5,3 (95% CI: -8,5, -2,1). Taip pat nustatytas statistiškai reikšmingas pokyčio skirtumas tarp

palbociklibo ir placebo grupių, vertinant pykinimą ir vėmimą – palbociklibo grupėje stebėtas mažesnis pablogėjimas nei placebo grupėje (skirtumas tarp grupių $-2,8$ (95% CI: $-5,0, -0,6$).

Laikas iki skausmo pablogėjimo. Laiko iki skausmo pablogėjimo mediana palbociklibo grupėje buvo 8 mėn. (95 proc. PI 5,6 neįvertinama) ir 2,8 mėn. (95 proc. PI 2,3; 5,4 mėn.); RS=0,641; 95% PI: 0,451, 0,910; $p = 0,006$ (Pav. 5.4).

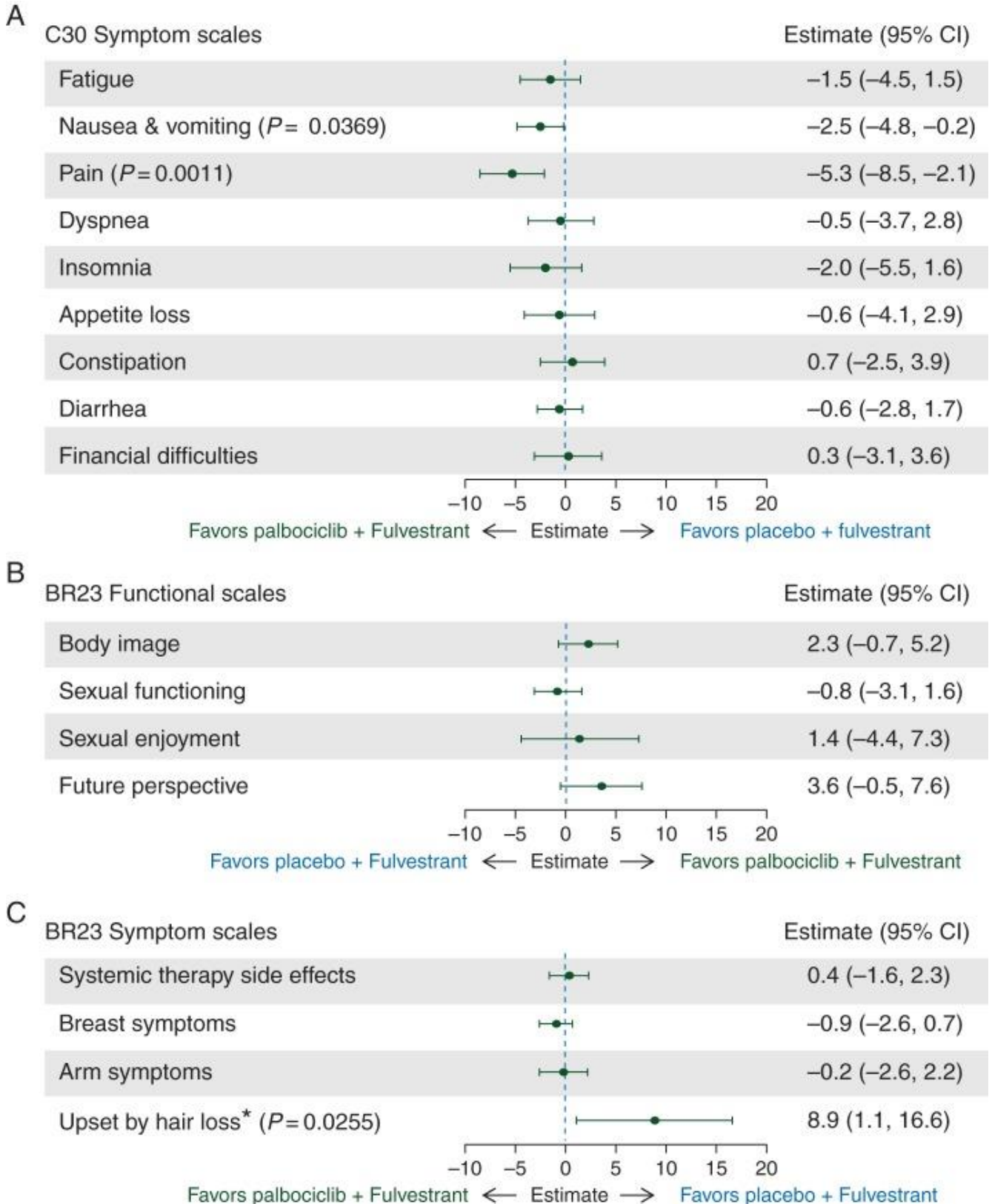


Pav. 5.4. Laikas iki bendro QoL ir skausmo įverčių pablogėjimo

EORTC QLQ-BR23

Nebuvo nustatyta reikšmingų pokyčio skirtumų tarp grupių nei vienoje EORTC QLQ-BR23 funkcinėje skalėje. Vertinant simptomų pokyčius, nustatyta, kad placebo grupėje buvo statistiškai

reikšmingai mažesnis nusivylimo dėl plaukų netekimo įvertio pokytis lyginant su palbociklibo grupe (Pav. 5.5).



Pav. 5.5. C30 ir BR23 simptomų bei BR23 funkcinės skalės pokyčių palyginimas tarp grupių

EQ-5D

Tyrimo pradžioje klausimyno užpildymo dažnis abiejose grupėse buvo 95 proc. Užpildymo dažniai 2-20 gydymo ciklą svyravo nuo 90 iki 99 proc. abejose grupėse. Gydymo pabaigoje bent vieną EQ-

5D klausimyną buvo užpildę 53 proc. pacientų palbociklibo grupėje ir 68 proc. pacientų placebo grupėje. Daugmaž 24 proc. pacientų palbociklibo grupėje ir 44 proc. pacientų placebo grupėje buvo užpildę visus klausimynus gydymo pabaigoje.

EQ-5D sveikatos būklės profilis. Pradiniai pacientų duomenys rodo, jog placebo grupėje buvo įtraukta daugiau pacientų, kurie jau turėjo problemų (angl. *some problem arba extreme problem*) nei palbociklibo grupėje. Šis skirtumas matomas trijose iš penkių klausimyno kategorijų: mobilumo (32 proc. placebo grupėje prieš 28 proc. palbociklibo grupėje), įprastinės veiklos (45 proc. placebo grupėje prieš 38 proc. palbociklibo grupėje), nerimo/depresijos (61 proc. placebo grupėje prieš 52 proc. palbociklibo grupėje).

Pradinio EQ-5D indekso vidutinis įvertis buvo skaitiškai didesnis palbociklibo grupėje (0,726 (SN 0,23)) nei placebo grupėje (0,705 (SN 0,23)), tačiau statistiškai reikšmingai šis rodiklis nesiskyrė, $p=0,3465$.

Gydymo metu vidutinis EQ-5D indekso įvertis palbociklibo grupėje buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei placebo grupėje (0,74 (95% PI: 0,72, 0,76) *versus* 0,69 (95% PI: 0,67, 0,72), $p=0,0037$). Tačiau vertinant EQ-5D įverčius atskirų gydymo ciklų metu, statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo užfiksuota nei viename iš jų. Vizualinėje analoginėje skalėje statistiškai reikšmingo skirtumo tarp palbociklibo ir placebo grupės nebuvo nustatyta (0,715, 95% PI: 0,70, 0,73 *versus* 0,70, 95% PI: 0,68, 0,72, $p=0,3005$).

Atlikus išsamų Paraiškos vertinimą, Pareiškėjo buvo paprašyta pateikti įrodymus, jog gyvenimo kokybės skirtumai pasiekti vertinant EORTC QLQ-C30 ir EQ-5D bendrus rezultatus yra ne tik statistiškai, bet ir kliniškai reikšmingi. Taip pat, Pareiškėjo buvo paprašyta pateikti analizę kaip kito EQ-5D indeksas ir VAS įvertis lyginant pradinį įvertinimą (angl. *baseline*) ir galutinį įvertinimą gautą paskutinio vizito metu (angl. *end of treatment visit*).

Pareiškėjas nepateikė įrodymų ar paaiškinimo, kodėl gyvenimo kokybės skirtumai pasiekti vertinant EORTC QLQ-C30 ir EQ-5D bendrus rezultatus yra ne tik statistiškai, bet ir kliniškai reikšmingi.

Netiesioginis palyginimas

Pareiškėjas pateikė netiesioginio palyginimo tarp palbociklibo ir abemaciclibo rezultatus. Palyginimas atliktas remiantis klinikinių tyrimų PALOMA-3 ir MONARCH2 rezultatais. Netiesioginis palyginimas pateiktas kaip standinis pranešimas, kuris buvo pristatytas ESMO Krūties vėžio virtualiame susitikime, vykusiame 2020 metų gegužės mėnesį, todėl vertinimas sudėtingas dėl informacijos, ypač metodologinės, stokos.

Metodika – koreguotas netiesioginis palyginimas (angl. *matching-adjusted treatment comparison*). Individualių pacientų duomenys buvo prieinami tik PALOMA-3 klinikiniam tyrimui. Tik publikuoti ir apibendrinti duomenys buvo prieinami klinikiniam tyrimui MONARCH 2. Klinikinio tyrimo PALOMA-3 pacientai buvo pritaikyti pagal klinikinio tyrimo MONARCH 2 įtraukimo kriterijus, t.y. tie PALOMA-3 pacientai, kurie neatitiko MONARCH 2 tinkamumo kriterijų buvo neįtraukti, toliau buvo koreguojami likę veiksniai, galintys turėti įtakos gydymo efektui (ankstesnių gydymų eilių skaičius, buvusi endokrininė terapija). Netiesioginiam palyginimui naudota vertinamoji baigtis – bendrasis išgyvenamumas. Taip pat buvo atliktas ir tradicinis netiesioginis gydymo palyginimas. Tradicinio ir koreguoto netiesioginio palyginimo būdu, lyginant palbociklibo-fulvestranto ir abemaciclibo-fulvestranto derinį, buvo apskaičiuoti RS (95 proc. PI).

Rezultatai

Klinikiniuose tyrimuose PALOMA-3 ir MONARCH 2 apskaičiuoti mirties rizikos santykiai pateikti Pav. 5.6.

Study	Median OS (months)	HR (95% CI)
PALOMA-3 ¹	PAL+FUL: 34.9 PBO+FUL: 28.0	0.79 (0.63-1.00)
MONARCH 2 ²	ABM+FUL: 46.7 PBO+FUL: 37.3	0.76 (0.61-0.95)

Pav. 5.6. Mirties rizikos santykiai klinikiniuose tyrimuose PALOMA-3 ir MONARCH 2

Tradicionis netiesioginis palyginimas. Bendrasis išgyvenamumas palbociklibo-fulvestranto ir abemaciklibo-fulvestranto grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė, RS 1,05 (95 proc. PI 0,76; 1,44) (**Klaida! Nerastas nuorodos šaltinis.**).

Koreguotas netiesioginis palyginimas. Bendrasis išgyvenamumas palbociklibo-fulvestranto ir abemaciklibo-fulvestranto grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė, RS 0,87 (95 proc. PI 0,54; 1,40) (**Klaida! Nerastas nuorodos šaltinis.**).

	ITC Method		HR	(95% CI)	ESS
PAL+FUL (PALOMA-3) vs ABM+FUL (MONARCH 2)	Unmatched & unadjusted		1.05	(0.76 to 1.44)	521
	Matched & unadjusted		1.02	(0.69 to 1.52)	280
	Matched & adjusted*		0.87	(0.54 to 1.40)	135

Pav. 5.7. Mirties rizikos santykiai, taikant įvairius netiesioginio palyginimo metodus

Atsižvelgiant į netiesioginio palyginimo rezultatus, daroma išvada, kad BI rezultatai tarp palbociklibo ir fulvestranto derinio bei abemaciklibo ir fulvestranto derinio klinikiniuose tyrimuose statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

6. Palyginamojo saugumo santrauka

Iš viso 203 (58,8 proc.) pacientai palbociklibo derinio grupėje patyrė 3 laipsnio su gydymu susijusius nepageidaujamus reiškinius (NR) ir 8 (4,7 proc.) pacientai placebo derinio grupėje. Dažniausi 3 laipsnio NR palbociklibo derinio grupėje buvo neutropenija (42,6 proc.), neutrofilų kiekio sumažėjimas (14,2 proc.), leukopenija (16,5 proc.), leukocitų kiekio sumažėjimas (13,9 proc.), anemija (2,6 proc.); placebo grupėje anemija ir nuovargis (po 1,2 proc.).

Dažniausi su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai pateikti lentelėje (Lentelė 6.1), o sunkūs NR siejami su palbociklibu+fulvestrantu - Lentelė 6.2.

Lentelė 6.1. Su gydymu susijusių NR santrauka

	Palbociklibas+fulvestrantas					Placebas+fulvestrantas				
	1 laipsnio	2 laipsnio	3 laipsnio	4 laipsnio	Visi laipsniai	1 laipsnio	2 laipsnio	3 laipsnio	4 laipsnio	Visi laipsniai
Bet koks su gydymu susijęs NR	18 (5,2)	66 (19,1)	203 (58,8)	38 (11,0)	325 (94,2)	69 (40,1)	37 (21,5)	8 (4,7)	2 (1,2)	116 (67,4)
Neutropenija	4 (1,2)	49 (14,2)	147 (42,6)	25 (7,2)	225 (65,2)	1 (0,6)	2 (1,2)	0 (0)	0 (0)	3 (1,7)
Nuovargis	63 (18,3)	38 (11,0)	6 (1,7)	0 (0)	107 (31,0)	23 (13,4)	12 (7,0)	2 (1,2)	0 (0)	37 (21,5)
Leukocitų kiekio sumažėjimas	11 (3,2)	40 (11,6)	48 (13,9)	2 (0,6)	101 (29,3)	3 (1,7)	3 (1,7)	0 (0)	1 (0,6)	7 (4,1)
Anemija	39 (11,3)	43 (12,5)	9 (2,6)	0 (0)	91 (26,4)	8 (4,7)	4 (2,3)	2 (1,2)	0 (0)	14 (8,1)

Leukopenija	4 (1,2)	28 (8,1)	57 (16,5)	0 (0)	89 (25,8)	1 (0,6)	0 (0)	1 (0,6)	0 (0)	2 (1,2)
Pykinimas	73 (21,2)	14 (4,1)	0 (0)	0 (0)	87 (25,2)	36 (20,9)	2 (1,2)	0 (0)	0 (0)	38 (22,1)
Neutrofilų kiekio sumažėjimas	4 (1,2)	13 (3,8)	49 (14,2)	12 (3,5)	78 (22,6)	1 (0,6)	1 (0,6)	0 (0)	0 (0)	2 (1,2)
Alopecija	51 (14,8)	5 (1,4)	0 (0)	0 (0)	56 (16,2)	10 (5,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10 (5,8)
Diarėja	36 (10,4)	9 (2,6)	0 (0)	0 (0)	45 (13,0)	21 (12,2)	2 (1,2)	1 (0,6)	0 (0)	24 (14,0)
Karščio pylimas	34 (9,9)	10 (2,9)	0 (0)	0 (0)	44 (12,8)	18 (10,5)	4 (2,3)	0 (0)	0 (0)	22 (12,8)
Trombocitopenija	31 (9,0)	8 (2,3)	4 (1,2)	1 (0,3)	44 (12,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stomatitas	26 (7,5)	12 (3,5)	2 (0,6)	0 (0)	40 (11,6)	3 (1,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1,7)
Vidurių užkietėjimas	34 (9,9)	2 (0,6)	0 (0)	0 (0)	36 (10,4)	13 (7,6)	2 (1,2)	0 (0)	0 (0)	15 (8,7)
Trombocitų kiekio sumažėjimas	24 (7,0)	8 (2,3)	2 (0,6)	1 (0,3)	35 (10,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sumažėjęs apetitas	24 (7,0)	6 (1,7)	1 (0,3)	0 (0)	31 (9,0)	9 (5,2)	2 (1,2)	0 (0)	0 (0)	11 (6,4)
Galvos skausmas	24 (7,0)	6 (1,7)	0 (0)	0 (0)	30 (8,7)	14 (8,1)	2 (1,2)	0 (0)	0 (0)	16 (9,3)
Vėmimas	21 (6,1)	7 (2,0)	1 (0,3)	0 (0)	29 (8,4)	10 (5,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10 (5,8)
Artralgija	23 (6,7)	5 (1,4)	0 (0)	0 (0)	28 (8,1)	12 (7,0)	2 (1,2)	0 (0)	0 (0)	14 (8,1)
Bėrimas	25 (7,2)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0)	27 (7,8)	5 (2,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (2,9)
Injekcijos vietos reakcija	17 (4,9)	3 (0,9)	1 (0,3)	0 (0)	21 (6,1)	14 (8,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14 (8,1)
Sausa burna	19 (5,5)	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	20 (5,8)	9 (5,2)	1 (0,6)	0 (0)	0 (0)	10 (5,8)
Mialgija	16 (4,6)	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	17 (4,9)	8 (4,7)	1 (0,6)	0 (0)	0 (0)	9 (5,2)

Lentelė 6.2. Sunkūs su gydymu susiję NR palbociklibo ir fulvestranto grupėje

	Pacientų, gydytų palbociklibu+fulvestrantu, skaičius (proc.), patyrusių sunkių NR įvykių (N=345)
Bet koks sunkus su gydymu susijęs NR	19 (5,5)
Neutropenija	4 (1,2)
Febrili neutropenija	2 (0,6)
Faringitas	2 (0,6)
ALT padidėjimas	1 (0,3)
Bacteremija	1 (0,3)
Katarakta	1 (0,3)
Giliųjų venų trombozė	1 (0,3)
QT pailgėjimas	1 (0,3)
Rožė	1 (0,3)
Kepenų nepakankamumas	1 (0,3)
Gripas	1 (0,3)
Žarnyno obstrukcija	1 (0,3)
Neutrofilų kiekio sumažėjimas	1 (0,3)
Ūminis vidurinis otitas	1 (0,3)
Perikarditas	1 (0,3)
Makulopapulinis bėrimas	1 (0,3)
Odos sutrikimas	1 (0,3)

Svarbūs saugumo aspektai

Hematologiniai sutrikimai

Palbociklibui būdingas mielosupresinis poveikis, gali išsivystyti neutropenija. Pacientams, kuriems išsivysto 3-iojo arba 4-ojo laipsnio neutropenija, rekomenduojama nutraukti vaisto vartojimą, sumažinti dozę arba atidėti gydymo ciklą pradžią. Turi būti atliekamas atitinkamas monitoringas.

Intersticinė plaučių liga / pneumonitas

Pacientams, gydomiems palbociklibu, jį skiriant kartu su endokrinine terapija, gali išsivystyti sunki, pavojinga gyvybei arba mirtina IPL / pneumonitas. Klinikinių tyrimų metu (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) įvairių laipsnių IPL / pneumonitas išsivystė 1,4 proc. gydytų pacientų: 0,1 proc. nustatyta 3-iojo laipsnio, nebuvo nustatyta 4-ojo laipsnio ligos arba mirties atvejų. Poregistraciniu laikotarpiu stebėti papildomi IPL / pneumonito atvejai, pranešta apie mirties atvejus.

Infekcijos

Palbociklibas turi mielosupresinių savybių, todėl jo vartojantys pacientai gali būti imlesni infekcijoms.

Atsižvelgiant į atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų pranešimus, pacientams, gydytiems palbociklibu, infekcijų pasireiškė dažniau nei atitinkamą palyginamąjį preparatą vartojusiems pacientams.

Palbociklibą skiriant su bet koku kitu vaistu 3-iojo laipsnio infekcijų pasireiškė 4,5 proc. pacientų, o 4-ojo laipsnio infekcijų – 0,7 proc. pacientų.

7. KLINIKINIO VEIKSMINGUMO SANTRAUKA

1. ESMINĖS PASTABOS IR NEAIŠKUMAI PAREIŠKĖJO PATEIKTIEMS DUOMENIMS

Palbociklibo-fulvestranto derinio veiksmingumas, priklausomai nuo krūties vėžio potipio (luminal A vs luminal B)

Pareiškėjo buvo paprašyta pateikti duomenis, kiek iš įtrauktų pacientų į klinikinį tyrimą PALOMA-3 atitiko krūties vėžio potipius Luminal A ir Luminal B. Taip pat, Tarnyba prašė pakomentuoti šių netolygumų įtaką galutiniams tyrimo rezultatams (bendram išgyvenamumui ir išgyvenamumui be ligos progreso), atsižvelgiant į tai, kad Luminal B pacientai pasižymi blogesne prognoze.

Nors pagal klinikinio tyrimo PALOMA-3 įtraukimo kriterijus nebuvo būtina žinoti krūties vėžio potipius, juos buvo galima nustatyti retrospektyviai pagal įtraukimo į tyrimą metu pateiktus krūties vėžio pirminio naviko ar metastazių biopatus. Atkreipiamas dėmesys, kad pagal klinikinio tyrimo PALOMA-3 planą nebuvo numatyta įtrauktų pacientų gydymo efektyvumo analizė pagal krūties vėžio potipius luminal A ir luminal B.

Į klinikinį tyrimą PALOMA-3, iš viso, buvo įtrauktas 521 pacientas, iš kurių buvo surinkti ir išanalizuoti 462 navikų biopsijos mėginiai, 159 (53 proc.) iš jų buvo archyviniai pirminių navikų mėginiai ir 142 (47 proc.) buvo metastazinės ligos audinių mėginiai.

Viena IBLP analizė pagal luminalinius potipius buvo atlikta kartu analizuojant pirminių navikų mėginius ir mėginius iš metastazavusios ligos audinių, kita analizė – analizuojant tik pacientus, kurių biopsijos mėginiai buvo paimti, esant metastazavusiai ligai.

Pirmu atveju, pacientų pasiskirtymas pagal luminalinį potipį buvo atitinkamai 44 proc. su luminal A potipiu (83 pacientai palbociklibo-fulvestranto gydymo grupėje ir 50 pacientų placebo-fulvestranto grupėje) ir 30,8 proc. su luminal B potipiu (61 pacientas palbociklibo-fulvestranto gydymo grupėje ir 32 pacientai placebo-fulvestranto grupėje), 25 proc. pacientų buvo neluminalinio naviko tipo.

Antru atveju, tarp pacientų, kurių metastazavusios ligos naviko audiniai buvo analizuoti, 37 proc. buvo luminal A potipio (31 pacientas palbociklibo-fulvestranto gydymo grupėje ir 21 pacientas placebo-fulvestranto grupėje), 33 proc. buvo luminal B potipio (32 pacientai palbociklibo-fulvestranto gydymo grupėje ir 15 pacientų placebo-fulvestranto grupėje), 30 proc. buvo neluminalinio naviko tipo.

Tarp pacientų, kurie pateikė archyvinius mėginius iš pirminio naviko audinio ir pacientų, kuriems buvo paimti audinių mėginiai iš metastazių, t.y. visi gauti mėginiai, kuriuos buvo galima išanalizuoti (n=302), IBLP mediana tarp luminal A tipo pacientų buvo 16,6 mėn. palbociklibo-fulvestranto grupėje ir 4,8 mėn. placebo-fulvestranto grupėje (rizikos santykis 0,41; 95 proc. PI, 0,25-0,66). IBLP mediana tarp luminal B tipo pacientų buvo 9,2 mėn. palbociklibo-fulvestranto ir 3,5 mėn. placebo-fulvestranto grupėje (rizikos santykis 0,64; 95 proc. PI, 0,38 -1,09).

Tarp pacientų, kuriems buvo paimti audinių pavyzdžiai iš metastazių (n = 142), nepriklausomai nuo potipio luminal A ar luminal B palbociklibo ir fulvestranto derinys pailgino IBLP lyginant su fulvestranto ir placebo deriniu - pacientų su luminal A navikais IBLP mediana buvo 13,9 mėn. palbociklibo su fulvestrantu grupėje lyginant su 3,5 mėn. placebo su fulvestrantu grupėje (rizikos santykis, 0,23; 95 proc. PI 0,11–0,47; P = 0,0000158). Tarp pacientų su luminal B navikais, IBLP mediana buvo 9,5 mėn. palbociklibo su fulvestrantu grupėje lyginant su 2,0 mėn. placebo su fulvestrantu grupėje (rizikos santykis 0,26; 95 proc. PI 0,12–0,56; P = 0,000269).

Daroma išvada, kad palbociklibo ir fulvestranto derinys statistiškai reikšmingai pailgino IBLP lyginant su placebo ir fulvestranto deriniu pacientėms, kurioms buvo nustatytas luminal A krūties vėžio potipis, bet ne luminal B krūties vėžio potipis. Atkreipiamas dėmesys, kad minėtų pogrupių imtys buvo mažos (133 luminal A; 93 luminal B), o tai didina klaidingai neigiamų rezultatų tikimybę.

Duomenų apie krūties vėžio potipio įtaką bendrajam išgyvenamumui, skiriant gydymą palbociklibu-fulvestrantu ir placebo-fulvestrantu, nepateikta.

Netolygumai pagal anksčiau taikytą sisteminį gydymą

Atlikusi pirminį vertinimą, Tarnyba atkreipė dėmesį, kad pacientams patekusiems į placebo grupę klinikiniam tyrimui PALOMA-3 buvo dažniau skirta chemoterapija adjuvantinio gydymo metu ir metastazavusios ligos gydymui. Tai rodo, jog į placebo grupę buvo galimai įtraukti blogesnės prognozės pacientai. Pareiškėjo buvo paprašyta pakomentuoti šio galimo netolygumo įtaką tyrimo rezultatams (bendram išgyvenamumui ir išgyvenamumui be ligos progreso).

Anot Pareiškėjo, klinikinio tyrimo PALOMA-3 analizės rezultatai rodo, kad pradinės pacientų charakteristikos visų randomizuotų pacientų populiacijoje buvo gerai subalansuotos, o tarp tyrimo grupių nebuvo reikšmingų skirtumų.

Pareiškėjas taip pat atkreipė dėmesį, kad į klinikinį tyrimą PALOMA-3 įtraukti pacientai palbociklibo grupėje dažniau buvo gydyti trimis sisteminės terapijos režimais, kas leistų įtarti, kad į palbociklibo grupę buvo įtraukti blogesnės prognozės pacientai. Pogrupių IBLP ir bendrojo išgyvenamumo analizės (Figure 3 ir Figure 4, paraiškoje) neparodė, kad nereikšmingi skirtumai pagal anksčiau taikytą gydymą galėtų turėti įtaką tyrimo rezultatams.

Tarnyba pažymi, kad Pareiškėjo nurodytas 1,5 proc. skirtumas tarp grupių (gydymas 3 sisteminės terapijos režimais 24,5 proc. palbociklibo-fulvestranto gr. ir 23,0 proc. placebo fulvestranto grupėje) nėra laikomas reikšmingumu. Skirtumas pagal ankstesnio gydymo tipą buvo kur kas didesnis - adjuvantinį ir pažengusios/metastazavusios ligos gydymą gavo 74,3 proc. palbociklibo-fulvestranto grupės pacientų ir 86,2 proc. placebo-fulvestranto grupės pacientų. Pareiškėjas nepakomentavo tokio skirtumo galimos įtakos galutiniams rezultatams, todėl Tarnyba lieka prie ankstesnio vertinimo, kad šis netolygumas galėjo prisidėti prie geresnių IBLP ir BI rezultatų palbociklibo ir fulvestranto grupėje.

Su gyvenimo kokybės vertinimu susiję neaiškumai

Pareiškėjo buvo paprašyta patikslinti kokios šalies/regiono reikšmės (angl. *value set*) buvo naudojamos apskaičiuoti EQ-5D indeksą, kurio rezultatai pateikti Paraiškoje bei *Loibl et al.* 2016 publikacijoje. Pareiškėjas tokios informacijos nepateikė, todėl lieka neaišku, ar pateikti rezultatai gali būti pritaikomi Lietuvos klinikinėje praktikoje.

Pateikti gyvenimo kokybės rezultatai parodė statistiškai reikšmingą palbociklibo-fulvestranto derinio pranašumą prieš placebo-fulvestranto derinį pagal bendrą gyvenimo kokybės pokytį, emocinį funkcionavimą, laiką iki skausmo suintensyvėjimo (EORTC QLQ-C30) bei EQ-5D indekso įvertį gydymo metu. Pareiškėjo buvo paprašyta pateikti įrodymus, jog gyvenimo kokybės skirtumai pasiekti vertinant EORTC QLQ-C30 ir EQ-5D bendrus rezultatus yra ne tik statistiškai, bet ir kliniškai reikšmingi.

Pareiškėjas nepateikė įrodymų ar paaiškinimo, kodėl gyvenimo kokybės skirtumai pasiekti vertinant EORTC QLQ-C30 ir EQ-5D bendrus rezultatus yra ne tik statistiškai, bet ir kliniškai reikšmingi. Taip pat atkreipiamas dėmesys, kad, nors gydymo metu (t.y. bendras visų gydymo ciklų metu fiksuotų EQ-5D įverčių vidurkis) vidutinis EQ-5D indekso įvertis palbociklibo grupėje buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei placebo grupėje (0,74, (95 proc. PI: 0,72, 0,76) *versus* 0,69, (95 proc. PI: 0,67, 0,72), $p=0,0037$), vertinant EQ-5D įverčius atskirų gydymo ciklų metu, statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo užfiksuota nei viename iš jų.

2. TYRIMŲ KOKYBĖS IR REZULTATŲ PRITAIKYMO LIETUVOS PRAKTIKAI APIBENDRINIMAS

Klinikiniame tyrime PALOMA-3 palbociklibas su fulvestrantu statistiškai reikšmingai pailgino IBLP (IBLP mediana palbociklibo derinio grupėje – **11,2** mėn. (9,5, 12,9), placebo grupėje - **4,6** (3,5, 5,6); stratifikuotos analizės RS – **0,497** (95 proc. PI: 0.398, 0.620; stratifikuota vienpusė $p<0.0001$). BI medianos tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė (34,9 (95 proc. PI 28,8, 40,0) palbociklibo grupėje ir 28,0 (95 proc. PI 23,6, 34,6) placebo grupėje, RS 0,81 (0,64, 1,03), $p=0,09$).

Pagrindinė vertinamoji baigtis klinikiniame tyrime PALOMA-3 – IBLP - pakaitinė vertinamoji baigtis, kurios rezultatai buvo statistiškai reikšmingai palankesni palbociklibo grupėje. Tiesioginės vertinamosios baigties - bendrojo išgyvenamumo (antrinė vertinamoji baigtis) rezultatai statistiškai reikšmingai tarp grupių nesiskyrė. Svarbu paminėti, kad, nors BI buvo antrinė vertinamoji baigtis, tyrimo galia nustatyti skirtumą tarp grupių buvo pakankama (80 proc.).

Palbociklibo derinys buvo statistiškai reikšmingai pranašesnis nei placebo derinys pagal kai kurias gyvenimo kokybės vertinamąsias baigtis – bendros gyvenimo kokybės įverčio pokytį (*global QOL EORTC QLQ-C30 klausimyne*), emocinio funkcionavimo įverčio pokytį, skausmo pokytį, laiką iki skausmo pablogėjimo, pykinimo ir vėmimo įverčio pokytį.

Buvo atlikta *post hoc* pogrupių analizė pagal krūties vėžio potipius (luminal A vs. luminal B) IBLP įvertinti. IBLP mediana tarp luminal A tipo pacientų buvo 16,6 mėn. palbociklibo-fulvestranto grupėje ir 4,8 mėn. placebo-fulvestranto grupėje (rizikos santykis 0,41; 95 proc. PI, 0,25-0,66). IBLP mediana tarp luminal B tipo pacientų buvo 9,2 mėn. palbociklibo-fulvestranto ir 3,5 mėn. placebo-fulvestranto grupėje (rizikos santykis 0,64; 95 proc. PI, 0,38 -1,09). Daroma išvada, kad palbociklibo ir fulvestranto derinys statistiškai reikšmingai pailgino IBLP lyginant su placebo ir fulvestranto deriniu pacientams, kurioms buvo nustatytas luminal A krūties vėžio potipis, bet ne luminal B krūties vėžio potipis. Atkreipiamas dėmesys, kad minėtų pogrupių imtys buvo mažos (133 luminal A; 93 luminal B), o tai didina klaidingai neigiamų rezultatų tikimybę. Duomenų apie krūties vėžio potipio įtaką bendrajam išgyvenamumui, skiriant gydymą palbociklibu-fulvestrantu ir placebo-fulvestrantu, nepateikta.

Atkreipiamas dėmesys, kad pagal Krūties piktybinio naviko ambulatorinio gydymo kompensuojamaisiais vaistais tvarkos aprašą (1), fulvestrantas gali būti skiriamas kaip hormonoterapija metastazavusiam krūties vėžiui gydyti moterims po menopauzės iki ligai progresuojant:

- jei kaip adjuvantinis vaistas buvo skiriamas tamoksifenas ir liga neprogresavo ilgiau negu 24 mėnesius;
- jei metastazavusiam krūties vėžiui gydyti buvo skiriamas tamoksifenas ir liga neprogresavo ilgiau negu 12 mėnesių.

Klinikiniame tyrime PALOMA-3 fulvestrantas buvo skiriamas nepriklausomai nuo menopauzinio statuso ir nepriklausomai nuo jautrumo hormonoterapijai ankstesnės endokrininės terapijos metu, todėl klinikinio tyrimo rezultatai negali būti visavertiškai pritaikyti Lietuvos klinikinei praktikai. Be to, fulvestrantas nėra laikomas optimaliu palaikomuoju gydymu lokaliai progresavusiam arba metastazavusiam krūties vėžiui gydyti, kuriame yra HR, o HER2 neigiamas.

Optimaliu palyginamuoju gydymu šiuo atveju laikomas abemaciclibo ir fulvestranto derinys, kuris yra kompensuojamas ir skiriamas tai pačiai indikacijai kaip ir siūloma kompensuoti palbociklibo ir fulvestranto derinį. Pareiškėjas pateikė netiesioginį palyginimą su abemaciclibo-fulvestranto deriniu, kuriame buvo lyginti bendrojo išgyvenamumo rezultatai. Pagal šio netiesioginio palyginimo rezultatus, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp palbociklibo-fulvestranto bei abemaciclibo-fulvestranto derinių nenustatyta. Kitų vertinamųjų baigčių rezultatų palyginimas nepateiktas. Netiesioginio palyginimo metodikos įvertinimas ribotas, kadangi informacija pateikta kaip standinis pranešimas.

Prieš skiriant palbociklibo ir fulvestranto derinį, papildomų diagnostinių tyrimų atlikti nereikia, hormonų receptorių ir HER2 raiškos nustatymas atliekamas diagnozavus krūties vėžį, nes nuo to priklauso gydymo taktika. Prieš pradėdant gydymą palbociklibu ir kiekvieno ciklo pradžioje bei pirmųjų 2 ciklų 15-ąją parą arba atsižvelgiant į klinikines indikacijas reikia atlikti bendrąjį kraujo tyrimą. Taip pat rekomenduojama atlikti tyrimus kepenų ir inkstų funkcijai įvertinti. Vaistas vartojamas per burną, todėl su palbociklibo vartojimu susijusių papildomų sąnaudų neatsiras.

Palbociklibui būdingas imunosupresinis poveikis, ypač neutropenija. Priklausomai nuo pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos intensyvumo palbociklibo dozė gali tapti sumažinti ir/ar jo skyrimą atidėti. Taip pat gydant palbociklibu, gali pasireikšti intersticinė plaučių liga/pneumonitas, dėl kurių gydymą tektų nutraukti visam laikui.

8. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Užpildytą klausimyną pateikė Asociacija Onkologija.lt (priedas Nr. 4)

9. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Gydytojų organizacijos duomenų nepateikė.

10. FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO APIBENDRINIMAS

Ekonominės analizės tikslas yra įvertinti palbociklibo ir fulvestranto derinio skyrimą HR teigiamo, HER2 neigiamo progresavusio ar metastazavusio hormonoterapijai atsparaus krūties vėžio gydymui. Analizės populiaciją sudaro moterys, sergančios HR teigiamu, HER2 neigiamu progresavusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu, kurių liga progresavo skiriant ar per 12 mėn. po skyrimo (neo)adjuvantinę hormonoterapiją, taip pat jei liga progresavo taikant hormonoterapiją progresuojančios ligos gydymui. Analizėje nagrinėti pacientai atitinka indikaciją.

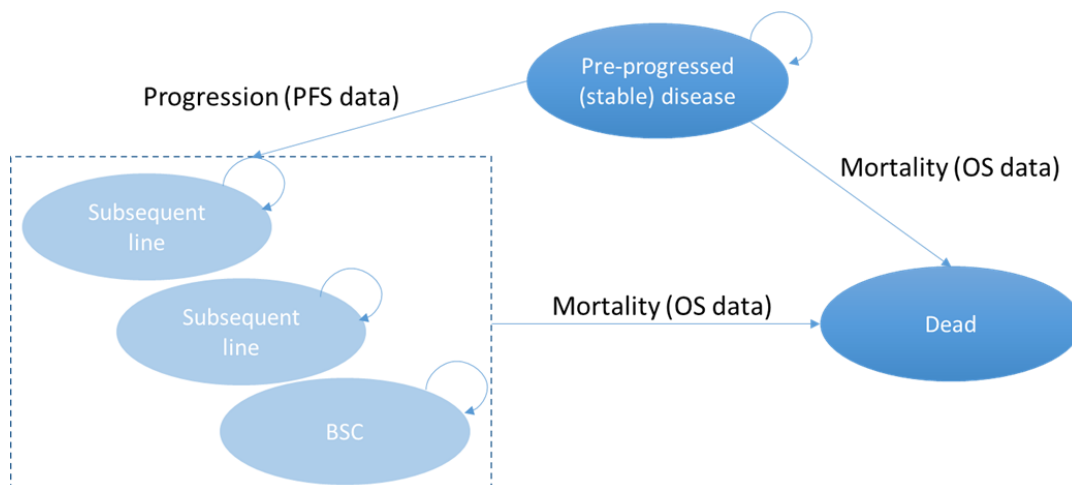
Pagrindiniu palyginamuoju gydymu buvo pasirinkta terapija fulvestrantu, laikoma jog tai **neatitinka** Lietuvos klinikinės situacijos ir pasirinktas palyginamasis gydymas yra netinkamas. Pareiškėjo buvo prašoma pakeisti palyginamąjį gydymą aktualiu – **abemaciclibo ir fulvestranto**

deriniu, tačiau atnaujintos farmakoekonominės analizės, lyginant palbociklibo ir fulvestranto derinį su abemaciklibu ir fulvestrantu, **Pareiškėjas nepateikė**, tvirtindamas, jog paraiška buvo rengiama pagal NICE ir SMC agentūroms teiktas paraiškas, kuriose palyginimas su gydymu abemaciklibo ir fulvestranto deriniu buvo nenumatytas ir pateiktame modelyje toks palyginimas yra neįmanomas. Tarnyba pabrėžia, jog kitų valstybių agentūroms teiktos paraiškos **nėra tinkamas argumentas** Lietuvos klinicinei situacijai ir laiko, jog paraiška nėra tinkamai adaptuota – pasirinktas palyginamasis gydymas yra netinkamas.

Analizė yra atlikta iš **PSDF biudžeto perspektyvos**, įtraukti tik tiesiogiai su sveikatos sistema susiję kaštai, taikytos Lietuvoje galiojančios paslaugų ir vaistų kainos. Tai atitinka teisės aktuose nustatytus paraiškos rengimo taisyklių reikalavimus.

Analizėje taikoma **40 metų laiko perspektyva**. Šis laikotarpis yra pakankamas, atsižvelgiant į analizės populiacijos amžių.

Analizės modelis remiasi trijų sveikatos būklių (iki progresavimo - stabili liga, po progresavimo, mirtis) išskaidyto išgyvenamumo (angl. partitioned-survival) [pagal plotą po kreive] modeliu, kuris buvo sukurtas Microsoft Excel® bazėje ir yra išplėstas tipiškam paskutinėms vėžio stadijoms vertinti naudojamas modelis. Modelį sudaro trys būklės: „be ligos progresavimo“ (stabili liga; skiriamas palbociklibas su fulvestrantu arba kitas palyginamasis gydymas), „progresavusi liga“ (skiriamos sekančios eilės aktyvaus gydymo terapijos bei geriausia palaikomoji priežiūra (best supportive care BSC) ir „mirtis“ (1 pav.).



1 pav. Ekonominės analizės modelio schema.

Visi pacientai „be ligos progresavimo“ stadijoje gauna gydymą. Iki ligos progresavimo gydymas pacientams nėra keičiamas. Po ligos progresavimo pacientai nutraukia gydymą ir pereina į progresavusios ligos stadiją. Laikoma, kad ligai progresuojant, apie 75% pacienčių gauna aktyvų sekančios eilės gydymą, o 25% pacientų taikoma BSC. Po dviejų sekančios eilės terapijų visi pacientai gauna geriausią palaikomąją terapiją - BSC.

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

KLINIKINIAI ĮRODYMAI

Klinikinių įrodymų šaltinis analizėje buvo iš **PALOMA-3** klinikinio tyrimo (tai laikoma privalumu), o duomenys ekstrapoliuoti taikant parametrinius modelius.

Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP)

Ekstrapoliuoti PALOMA-3 tyrimo išgyvenamumo be ligos progresavimo duomenys pavaizduoti 1-oje lentelėje. Pareiškėjas teigia, jog Log-logistic funkcija palobciklibo ir fulvestranto grupei bei generalized Gamma funkcija fulvestranto ir placebo grupei pateikė kliniškai netinkamas reikšmes (išgyvenamumo be ligos progresavimo ekstremumai).

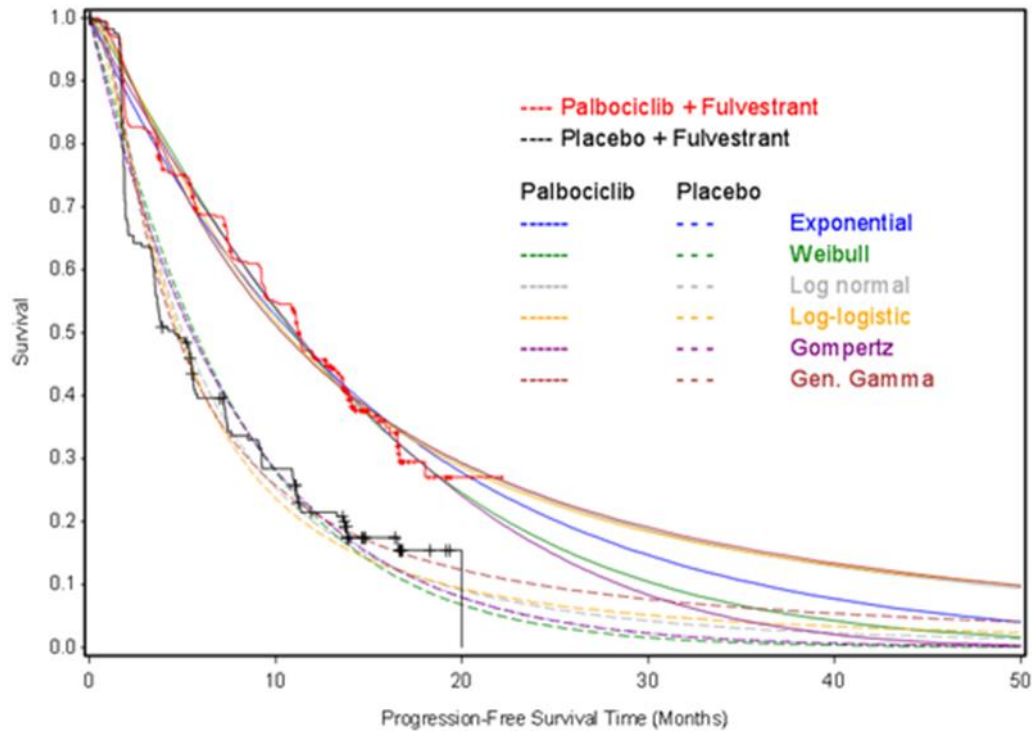
1 lentelė. PALOMA-3: išgyvenamumas be ligos progresavimo

	Exponential	Weibull	Log-normal	Log-logistic	Gompertz*	Generalised gamma*	Kaplan Meier-PALOMA - 3
Vidurkis (mėn.)							
PAL+FUL	16,1	14,6	21,5	24,4	13,9	21,1	
FUL+PBO	8,4	8,2	9,1	10,2	8,4	13,0	
Mediana (mėn.)							
PAL+FUL	10,1	10,1	10,1	10,1	11,0	10,1	11,2
FUL+PBO	4,6	5,5	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6
Medianos ir vidurkio santykis							
PAL+FUL	0,63	0,69	0,47	0,41	0,79	0,48	
FUL+PBO	0,55	0,67	0,51	0,45	0,55	0,35	

Notes: * Based on simulation of 1,000,000 random numbers; ** Numerically unstable estimation for the Gompertz model in the fulvestrant arm

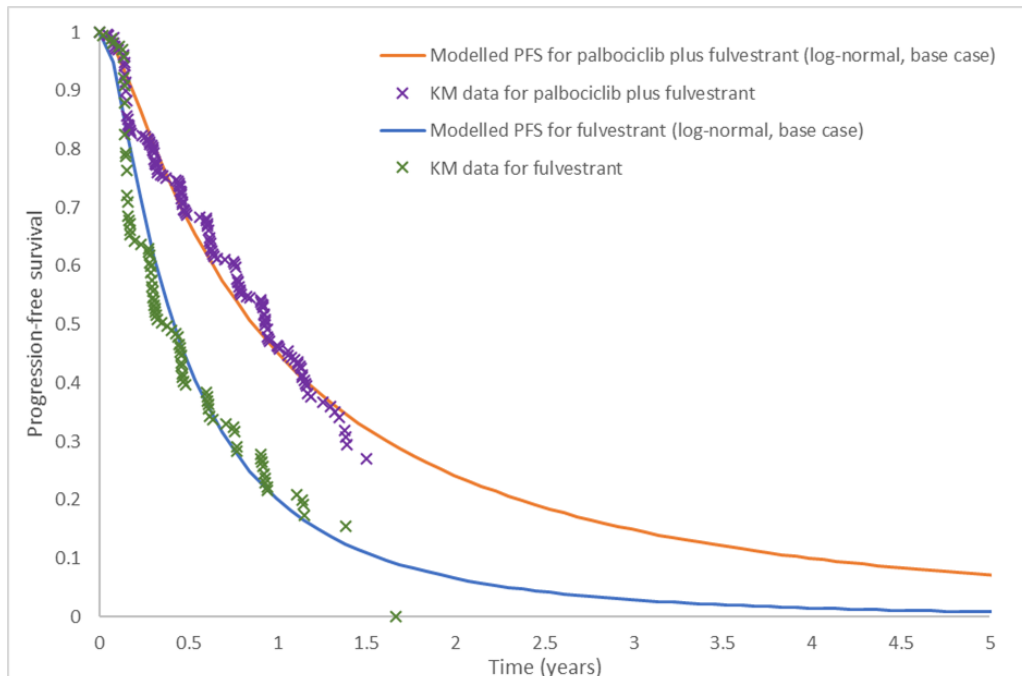
Vaizdiniai kreivių duomenys iš buvo panašūs skirtingose funkcijose (2 pav.).

2 Pav. Parametrinių modelių funkcijos – IBLP, lyginama su Kaplano - Mėjerio kreivėmis iš PALOMA-3 tyrimo.



Remiantis statistiniais kriterijais, vaizdiniais duomenimis ir moksline literatūra Pareiškėjas pagrindinei analizei pasirinko log-normal funkciją. (3 pav.)

3 pav. Sumodeliuotas išgyvenamumas be ligos progresavimo - PFS (base case: log-normal) compared with KM data



Vertinant vizualią funkcijų atitiktį Kaplano - Mėjerio išgyvenamumo be ligos progresavimo kreivėms ir PALOMA-3 tyrimo (2 pav.), naudojant log-normal funkciją yra galimai pervertinama vaisto nauda. Pagal AIC bei BIC, fulvestrantą vartojančių pacientų grupei tinkamesnė funkcija būtų Generalised Gamma. Alternatyvių parametrinių funkcijų pasirinkimas nagrinėjamas scenarijų analizėje.

Bendrasis išgyvenamumas

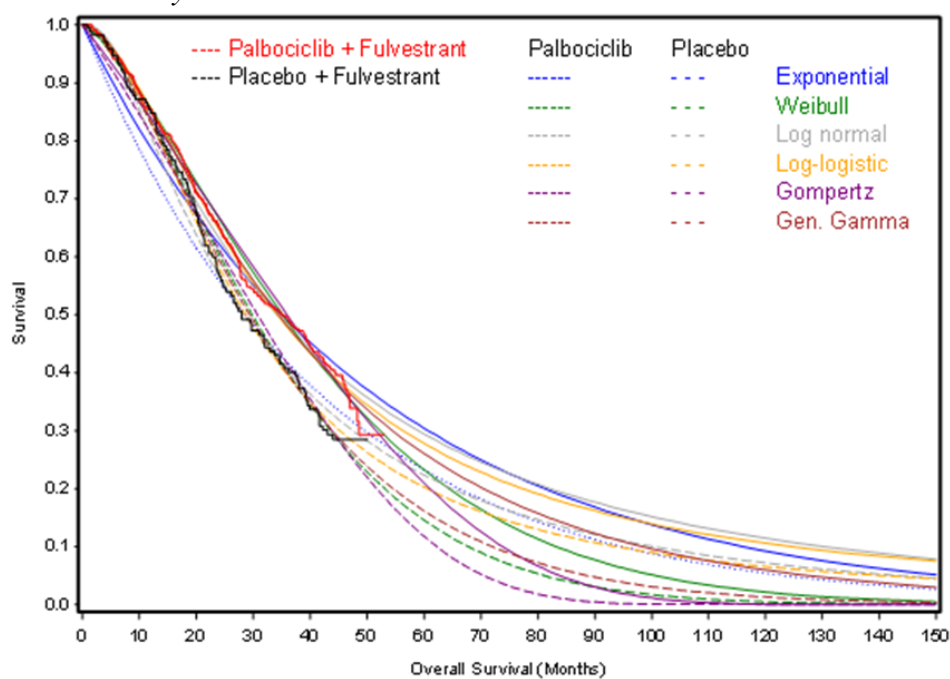
Ekstrapoliuoti PALOMA–3 tyrimo bendrojo išgyvenamumo duomenys pavaizduoti 2 – oje lentelėje. Taikant Log-logistic parametrinę funkcijas nustatytos didžiausios bendrojo išgyvenamumo reikšmės (58,5 mėn. Palbociklibo ir fulvestranto grupėje bei 46,4 mėn. fulvestranto ir placebo grupėje). Laikoma, jog šis kriterijus yra mažiau patikimas dėl kraštutinės (ekstremumo) reikšmės ir ilgos “uodegos” (nors pagal AIC ir BIC – tai būtų tinkamiausia funkcija). Duomenų medianos buvo panašios tarp visų parametrinių kriterijų, tačiau generalized gamma kriterijus prognozavo šiek tiek didesnę įvertį palbociklibą vartojančių pacientų grupei.

2 lentelė. PALOMA-3: Bendrasis išgyvenamumas

	Exponential	Weibull	Log-normal	Log-logistic	Gompertz*	Generalised gamma*	Kaplan-Meier PALOMA-3
Vidurkis (mėn)							
PAL+FUL	50,9	42,2	58,1	58,5	39,2	46,9	
FUL+PBO	41,6	35,2	46,2	46,4	33,4	36,4	
Mediana (mėn)							
PAL+FUL	35,0	35,0	34,0	34,0	35,9	34,0	34,9
FUL+PBO	27,6	29,4	27,6	28,5	30,4	28,5	28,0
Santykis (mėn)							
PAL+FUL	0,69	0,83	0,59	0,58	0,92	0,72	
FUL+PBO	0,66	0,84	0,60	0,61	0,91	0,78	

Notes: * Based on simulation of 1,000,000 random numbers.

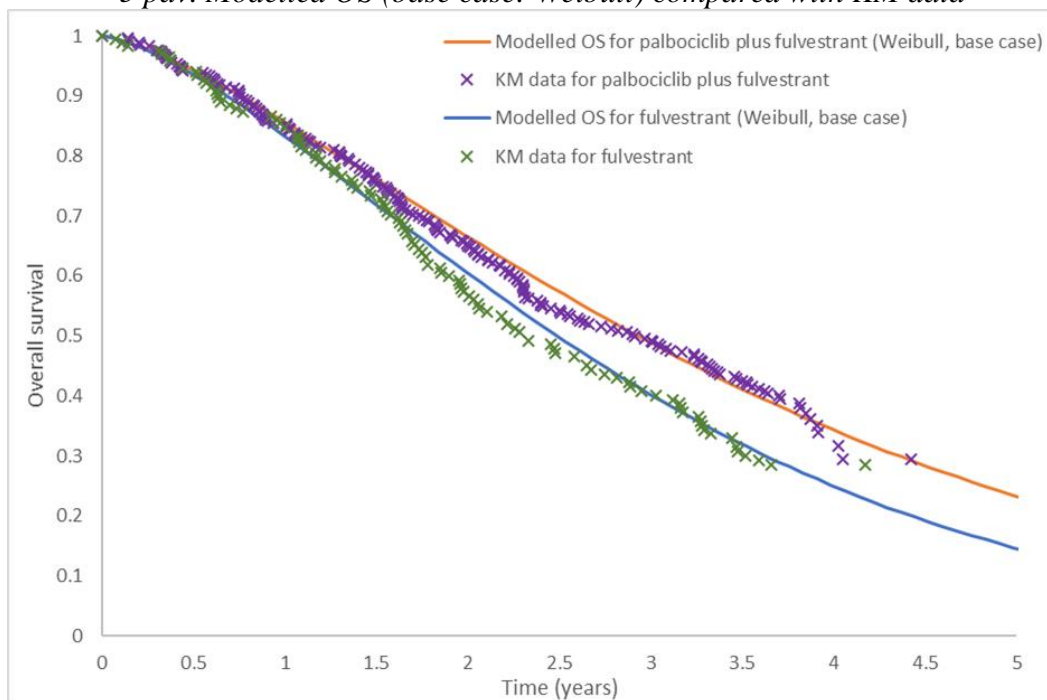
4 pav. Parametrinių modelių funkcijos – BI, lyginama su Kaplano - Mėjerio kreivėmis iš PALOMA-3 tyrimo.



Vizualinis duomenų pasiskirstymo atitikimas PALOMA – 3 tyrimo Kaplano-Mėjerio kreivių duomenų atžvilgiu buvo panašus visuose parametrinėse funkcijose – (4 pav.). Dėl patikimų prognozių ir tinkamo statistinio atitikimo, Pareiškėjas pagrindinio atvejo analizei pasirinko Weibull

kriterijų abiejose pacientų grupėse. 5 pav. pavaizduota Weibull kriterijaus atitikimas Kaplano – Mėjerio kreivių (PALOMA-3 tyrimo) duomenims.

5 pav. Modelled OS (base case: Weibull) compared with KM data



Alternatyvių funkcijų pasirinkimas nagrinėjamas scenarijų analizėje.

Sekančios terapijos

Modelyje laikoma, jog vidutinė kiekvienos sekančios terapijos trukmė yra vienoda abiem pacientų grupėms. Kiekvienoje sekančioje terapijoje pacientai praleidžia 6 gydymo ciklus (pagal Krūties piktybinio naviko ambulatorinio gydymo kompensuojamaisiais vaistais tvarkos aprašą [2]). Jautrumo analizėje buvo naudojamas **4-9 ciklų diapazonas**. Dėl ligos progreso taikomos sekančių eilių gydymo tikimybės laikomos vienodomis abiejose pacientų grupėse.

Su sekančiomis terapijomis susiję kaštai susidėjo iš: vaistų kaštų, vaistų švaistymo kaštų, monitoringo, vaistų (susijusių su sekančios eilės terapijomis), vartojimo kaštų bei sveikatos būklės valdymo kaštų. Po kiekvieno ligos progresavimo (būklės progresavimo) laikomasi prielaidos, jog **25% pacientų nepereis į sekančios eilės terapiją**, bet gaus geriausią palaikomąją priežiūrą iki mirties. 3-oje lentelėje pavaizduotos sekančių terapijų tikimybės.

Chemoterapija dažniausiai yra skiriama vėlesne eile, kai hormonoterapija nėra veiksminga ar jos terapinės galimybės yra išnaudotos. Laikoma, kad po ligos progresavimo sekančiose eilėse chemoterapija bus skirta nuo 30% iki 50% pacienčių [8].

Nėra žinoma, kokia dalis pacienčių Lietuvos klinikinėje praktikoje po ligos progresavimo gauna aktyvų gydymą bei ženklaus pokyčio ICER rodikliui priklausomai nuo aktyvų gydymą gaunančių pacienčių dalies (50-100%) nenumatyta, Tarnyba vertina, jog **Pareiškėjo taikytos prielaidos yra tinkamos**.

3 lentelė. Sekančių terapijų tikimybės.

Terapija	1 - a eile po ligos progresavimo	2 - a eile po ligos progresavimo
Skiriamas gydymas nuo anksčiau gydytų pacientų	75.00%	75.00%
Chemoterapija (1/3 kapecitabino, 2/3 paklitakselio)	30.00%	50.00%
Fulvestrantas	20.00%	10.00%
Tamoksifenas	20.00%	15.00%
Eksemestanas	30.00%	25,00%

Nepageidaujamos reakcijos

Informacija apie nepageidaujamus reiškinius buvo gauta iš PALOMA-3 tyrimo, duomenų rinkimas nepageidaujamoms reakcijoms į vaistą buvo stabdomas 2015 liepos 31 d. Į ekonominę analizę buvo įtrauktos dažniausios ne mažesnio nei 3 lygio stiprumo nepageidaujamos reakcijos

Ekonominės analizės modelyje nagrinėti nepageidaujami poveikiai į vaistą aprašyti 4 -oje lentelėje.

4 lentelė. Ekonominiame modelyje nagrinėti nepageidaujami vaistų poveikiai

Pacientų grupė	Palbociklibo ir fulvestranto derinys	Fulvestranto ir placebo derinys
Dažniausias, ne žemesnio negu 3 lygio nepageidaujamas poveikis	Neutropenija	Nuovargis
Šį nepageidaujamą poveikį patyrusių pacientų skaičius	172	2
Pacientų skaičius tyrime	345	172
Gydymo trukmė (dienomis)	330	137
Įvykio pasireiškimo tikimybė tyrime	49,86%	1,16%
Įvykio pasireiškimo tikimybė (pritaikyta pagal ciklo ilgį)	5,69%	0,24%

Kiti, 4 lentelėje nepaminėti nepageidaujami poveikiai į pagrindinio atvejo ekonominę analizę įtraukti nebuvo. Jautrumo analizėje buvo analizuojamas ir kitų nepageidaujamų poveikių įtraukimas.

Tarnybos vertinimu į analizę buvo įtraukti **visi reikalingi nepageidaujami poveikiai į vaistą.**

NETIESIOGINIS PALYGINIMAS

Pareiškėjo buvo prašoma atlikti palyginimą tarp palbociklibo bei fulvestranto derinio ir abemaciklibo bei fulvestranto derinio. Pareiškėjas pateikė netiesioginio palyginimo tarp palbociklibo ir abemaciklibo rezultatus. Palyginimas atliktas remiantis klinikinių tyrimų PALOMA-3 ir MONARCH2 rezultatais [11]. Palyginime nagrinėjami bendro išgyvenamumo rezultatai. Netiesioginis palyginimas pateiktas kaip standinis pranešimas, kuris buvo pristatytas ESMO Krūties vėžio virtualiame susitikime, vykusiame 2020 metų gegužės mėnesį. Vaistų veiksmingumo netiesioginio palyginimo duomenys į farmakoekonominę analizę įtraukti nebuvo, motyvuojant, jog dabartinė paraiška buvo pritaikyta pagal NICE ir SMC teiktas paraiškas, pritaikyta Lietuvos populiacijai ir šiose paraiškose nebuvo numatytas palbociklibo ir fulvestranto derinio palyginimas su abemaciklibo ir fulvestranto deriniu. **Tarnybos vertinimu farmakoekonominė analizė, atlikta palbociklibo ir fulvestranto derinį lyginant su fulvestranto monoterapija yra**

netinkama atlikti kaštų naudingumo vertinimą, atsižvelgiant į standartinį gydymą Lietuvoje (abemaciklibo ir fulvestranto derinys).

GYVENIMO KOKYBĖS VERTINIMAS

PALOMA-3 tyrimo metu gauti duomenys buvo naudojami nustatant stabilios ligos būklės sukuriamą naudą sveikatai (gyvenimo kokybės įverčiai): 0,74 (95% PI: 0,72;0,76) palbociklibo ir fulvestranto grupėje bei 0,69 (95%, PI: 0,67; 0,72) fulvestranto ir placebo grupėje. Pareiškėjo buvo prašoma pagrįsti, jog pradinių charakteristikų skirtumai tarp tiriamųjų grupių (šiuo atveju gyvenimo kokybės įverčių skirtumai) neturėjo įtakos gyvenimo kokybės iki ligos progresavimo rezultatams. Pareiškėjas nepateikė motyvuoto pagrindimo, jog pradinių charakteristikų skirtumai neturėjo įtakos gyvenimo kokybės iki ligos progresavimo rezultatams, todėl **pateikė galimybę modelyje naudoti suvienodintus gyvenimo kokybės įverčius - 5 lentelė. Tarnyba sutinka su tokiu pradinių gyvenimo kokybės įverčių bei Lloyd et al, 2006 publikacijoje aprašyto algoritmo naudojimu analizėje.** Scenarijų analizėje nagrinėjama alternatyva – PALOMA-3 tyrime gautų gyvenimo kokybės įverčių naudojimas ekonominėje analizėje.

Pradinės tolimesnių gydymų naudos sveikatai vertės buvo laikomos lygios (du sekančios eilės gydymai ir geriausia palaikomoji priežiūra). Nauda sveikatai buvo apskaičiuota remiantis Lloyd et al, 2006 tyrime aprašytu algoritmu [12].

5 Lentelė. Gyvenimo kokybės įverčiai

Sveikatos būklė	Fulvestrantas	Palbociklibas + fulvestrantas	Šaltinis
	Vidutinė vertė (95% PI)	Vidutinė vertė (95% PI)	
Stabili liga	0,69 (0,67 – 0,72)	0,74 (0,72 – 0,76)	Remiasi PALOMA-3 EQ-5D analize
Modelyje naudotos vienodos pradinės reikšmės	0,72	0,72	Po pirminio vertinimo
Būklė po progresavimo	0,56 (0,504 – 0,604)		Remtasi Lloyd et al, 2006 apibūdintu algortimu

Nepageidaujami poveikiai:

PALOMA – 3 tyrime, EQ-5D indekso įverčiai stabiliai ligai gauti iš gydomų pacientų, todėl pareiškėjas atkreipia dėmesį, jog gautuose įverčių rezultatuose atsispindi ir neigiama nepageidajamų reakcijų į vaistą įtaka pacientų sveikatai. Dėl šios priežasties, **pagrindinio atvejo analizei, Pareiškėjas stabilios ligos įvertinimui, netaikė jokių naudos sumažinimo dėl nepageidajamų reakcijų priemonių.**

Gyvenimo kokybės dėl nepageidajamų reakcijų į vaistą sumažinimo vertės buvo nustatytos remiantis Lloyd et al, 2006 [12] tyrime aprašytais duomenimis – 6 lentelė.

6 lentelė. Naudos sveikatai sumažėjimo įverčiai, aprašyti Loyd et al, 2006 algoritme bei apskaičiuoti koeficientai

Sveikatos būklės ar nepageidaujamo poveikio apibūdinimas	Standartinė naudos sveikatai vertė	Nepageidaujamo poveikio koeficientas
Pradinė būklė – stabili liga	0,715	Netaikoma
Viduriavimas ar vėmimas	-0,103	0,856
Delnų ir padų sindromas (palmarinė plantarinė eritro-disestezija)	-0,116	0,838
Stomatitas	-0,151	0,789
Nuovargis	-0,115	0,839
Plaukų netekimas (alopecija)	-0,114	0,841
Vidurkis		0,832

Klinikiniame tyrime PALOMA-3 buvo naudojami 3 gyvenimo kokybės klausimynai: EuroQoL-5D (EQ-5D), klausimynas EORTC QLQ-C30 v3.0 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life questionnaire*) ir jo krūties vėžio modulis EORTC QLQ-BR23. Naudos sveikatai įverčiai analizėje buvo gauti iš PALOMA-3 tyrimo (nustatant stabilios ligos būklės sukuriama naudą sveikatai) bei iš Lloyd et al, 2016 aprašyto algoritmo (pradinės tolimesnių gydymų naudos sveikatai vertės). Vis dėlto **Pareiškėjas nepateikė kitų gyvenimo kokybės reikšmių** palyginamosioms sveikatos būklėms anksčiau publikuotose tyrimuose. Jautrumo analizės rezultatai rodo, jog naudos sveikatai įverčiai turi didelės įtakos ICER. Tarnyba laiko, jog yra reikalinga pateikti naudos sveikatai įverčius ir iš kitų šaltinių, turint omenyje, jog **naudos sveikatai įverčių pokyčiai turi didelės įtakos ICER.**

IŠTEKLIŲ PANAUDOJIMAS IR KAŠTAI

Vaistų kaina

Palbociklibo bazinė kaina apskaičiuota remiantis galiojančiais teisės aktais [13,14] pagal vaisto registruotojo atstovo Lietuvoje nurodytą Lietuvai taikomą kainą. Fulvestranto bazinė kaina paimta iš galiojančio bazinių kainų kainyno aktualios redakcijos (paraiškos teikimo metu fulvestranto kaina buvo paimta iš 2020 metų II ketvirčio kainyno) [15]. Pareiškėjo pateiktoje analizėje naudojamos vaistų kainos, bei vaistų kainos pagal naujausius duomenis (2021 metų IV ketvirtis) pateikiamos 7 - oje lentelėje [16]. Vaistų dozavimas analizėje pagrįstas preparato charakteristikų santrauka bei klinikinio tyrimo PALOMA-3 duomenimis.

7 lentelė. Vaistų kainos

Vaistas	Pakuotė	Lietuvai taikoma kaina	Bazinė kaina, EUR	Bazinė kaina, EUR (2021 IV)
Fulvestrantum L02BA03	Faslodex 250 mg injekcinis tirpalas 5 ml ir 2 saugios adatos N1		475,82	144,63
Palbociclib L01XE33	IBRANCE 75 mg plėvele dengtos tabletės N21	2118,00	2243,67	2243,67
Palbociclib L01XE33	IBRANCE 100 mg plėvele dengtos tabletės N21	2118,00	2243,67	2243,67
Palbociclib L01XE33	IBRANCE 125 mg plėvele dengtos tabletės N21	2118,00	2243,67	2243,67

Gydymo stebėjimas

Skiriant palbociklibą reikia atlikti **pilną kraujo tyrimą**. Tai nepareikalaus papildomų kaštų, nes šį tyrimą gali paskirti konsultuojantis specialistas arba bendrosios praktikos gydytojas pagal normą. Kadangi Lietuvoje dalis procedūrų yra įtraukta į įkainius ar šios paslaugos yra atliekamos BPG, Pareiškėjas adaptuodamas modelį nevertino kai kurių paslaugų ir kaštų poreikio. Tarnyna sutinka, kad **modelis buvo adaptuotas tinkamai įtraukiant reikalingas paslaugas ir jų kaštus**.

Sveikatos būklių kaštai

Sveikatos apsaugos resursų poreikis priklauso nuo sveikatos būklės ir gydymo eilės. Pareiškėjo teigia, jog pateiktame modelyje naudojami duomenys apie paslaugų poreikį remiantis *NICE Clinical Guideline 81*, rekomendacijomis (atnaujintos 2017 m.) [17] bei Asmens sveikatos priežiūros paslaugų (ASPP) poreikis nustatytas pagal Lietuvos Respublikos situaciją ir galiojančią tvarką [18]. 8 - oje lentelėje pateikti duomenys paraiškos teikimo metu bei naujausi prieinami duomenys iš sveikatos priežiūros paslaugų bazinių kainų sąrašo, kuris tvirtinamas Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymais.

8 lentelė. Asmens sveikatos priežiūros poreikis pagal sveikatos būkles [17,18,19,20,21]

Sveikatos būklė	Paslauga	Poreikis	Kaina, EUR	Kaina, EUR (2021 IV)
Prieš progresavimą (stabili liga)	(1726) Onkologo chemoterapeuto konsultacija	Kas 3 mėn.	42,47	45,2
	(3749) Kompiuterinė tomografija	Kas 3 mėn.	33,20	40,31
Po progresavimo, pirma sekanti terapija	(1726) Onkologo chemoterapeuto konsultacija	Kas 2 mėn.	42,47	45,2
	(3749) Kompiuterinė tomografija	Kas 3 mėn.	33,20	40,31
Po progresavimo, antra sekanti terapija	(1726) Onkologo chemoterapeuto konsultacija	Kas mėn.	42,47	45,2
	(3483) Slaugos procedūros (namuose)	Kas mėn.	18,50	19,5
	(3749) Kompiuterinė tomografija	2 kartus per 3 mėn.	33,20	40,31
BSC*	(3483) Slaugos procedūros (namuose)	3 kartus per mėn.	18,50	19,5

* geriausia palaikomoji priežiūra (angl. best supportive care, BSC)

Paskutinės vėžio stadijos kaštai modelyje taikomi pacientams su progresuojančia liga per paskutines dvi paciento gyvenimo savaites. Kaštai apima paciento buvimą ligoninėje (40%), slaugoje (10%) ir namuose (50%) [17]. Gydymo ligoninėje (stacionare) kaštai apskaičiuoti, pagal krūties piktybinio naviko TLK-10 kodą (C50), naudojant AR-DRG vadovą [22], priskyrus galimos paslaugos stacionariniam gydymui kodus (J06, J07, J62). Nustatytos paslaugų vidutinės trukmės gydymo atvejo kaina [19,23], ir stacionarinio aktyviojo gydymo atvejų skaičius, tada apskaičiuota vidutinė atvejo kaina [24]. Slaugos paslaugos apskaičiuotos darant prielaidą, kad pacientui bus teikiama onkologinių ligonių slaugos paslaugos stacionare (kodas 1977) 14 dienų [19]. Kaštai namuose susideda iš paslaugos (3483) Slaugos procedūros (namuose) [19], viso 14 apsilankymų (9 lentelė).

9 lentelė. Paskutinės vėžio stadijos kaštai – naujausia prieinama informacija [21].

Kodas	Paslauga	Kaina	Skaičius
Gydymas ligininėje			
J06A	Didžiosios procedūros, atliekamos dėl krūties ligų, – kai būklė sudėtinga	2.335,21	266
J06B	Didžiosios procedūros, atliekamos dėl krūties ligų, – kai būklė nesudėtinga	1.466,24	1.334
J07A	Mažosios procedūros, atliekamos dėl krūties ligų, – kai būklė sudėtinga	755,82	90
J07B	Mažosios procedūros, atliekamos dėl krūties ligų, – kai būklė nesudėtinga	577,41	94
J62A	Krūties piktybiniai navikai – kai būklė sudėtinga	1.666,35	257
J62B	Krūties piktybiniai navikai – kai būklė nesudėtinga	528,58	265
	Atvejis	1417,85	
3483	Slaugos procedūros (namuose)	19,50	
1977	Onkologinių ligonių slauga ir palaikomasis gydymas, kai naudojami injekciniai narkotiniai analgetikai	58,77	
3585	Onkologijos dienos stacionaro paslauga	83,93	

Nepageidaujamų reakcijų valdymas

Paraiškoje daroma prielaida, kad nepageidaujamos reakcijos (NR) pasireiškia panašiu metu, todėl racionalu su tuo susijusių kaštų neskaičiuoti kumuliatyviai. Dažniausiai NR pasireiškia gydymo pradžioje ir dažnai gydomos kartu. Modelyje vertinamos NR nurodytos 6 lentelėje (Ekonominiame modelyje nagrinėti nepageidaujami vaistų poveikiai). Klinikiniame tyrime PALOMA-3 neutropenija buvo gerai valdoma koreguojant dozavimą. Todėl daroma prielaida, kad **NR valdymui reikės onkologo chemoterapeuto (1726) konsultacijos** (konsultacijos kaina 42,47 EUR – 45,2 EUR 2021 IV ketvirčio duomenimis).

Kiti su sveikatos sistemos paslaugomis susiję kaštai

Po ligos progresavimo pacientams gali būti skiriamos kitos terapijos: kapecitabinas, paklitakselis, eksemestanas, fulvestrantas ir tamoksifenas. [25] Nustatyti tikslų taikomų terapijų pasiskirstymą yra sunku, todėl remiamasi VLK duomenimis apie gydomų pacientų skaičių [26]. Laikoma, kad chemoterapija dažniau bus skiriama vėlesne eile (dėl toksiškumo), krūties vėžio gydymui paklitakselis skiriamas beveik tris kartus dažniau už kapecitabiną; eksemestanas skiriamas beveik dvigubai dažniau už fulvestrantą. Jei vaistas turi būti skiriamas intravenine infuzija, teikiama Onkologijos dienos stacionaro paslauga I (3585), jos kaina yra 89,33 EUR. Pereinant į sekančios eilės terapiją, apie 25% pacientų turėtų būti skiriama BSC. Sekančia eile naudojamų terapijų prognozuojamas dažnis nurodytas 10 – oje lentelėje, kainos paraiškos teikimo metu bei 2021 m. IV ketvirčio duomenimis, pateiktos 11 – oje lentelėje.

10 lentelė. Terapijų pasiskirstymas.

Terapija	1-a eile po ligos progresavimo	2-a eile po ligos progresavimo
Skiriamas gydymas nuo anksčiau gydytų pacientų	75,00%	75,00%
Chemoterapija (1/3 kapecitabino, 2/3% paklitakselio)	30,00%	50,00%
Fulvestrantas	20,00%	10,00%
Tamoksifenas	20,00%	15,00%
Eksemestanas	30,00%	25,00%

11 lentelė. Vaistų bazinės kainos.

ATC	Pakuotė	Bazinė kaina - Pareiškėjo pateikta informacija	Bazinė kaina - Paraiškos vertinimo metu
L02BA01	Tamoxifen 20 mg N60	13,29	13,06
L02BA01	Tamoxifen 20 mg N30	7,44	7,32
L02BG06	Exemestane 25 mg N30	16,74	16,43
L01CD01	Paclimedac 6 mg/ml 50 ml N1	62,26	39,08
L01CD01	Paclitaxel 6 mg/ml 5 ml N1	7,02	5,34
L01BC06	Capecitabine 500 mg N120	57,63	57,32
L01BC06	Capecitabine 150 mg N60	9,35	9,3

DISKONTAVIMAS

Pateiktoje Paraiškoje kaštai ir sukuriama nauda diskontuojami 5 proc. koeficientu vieneriems metams. Tarnyba atliko papildomą analizę ir perskaičiavimus su **3,5 proc.** kaštų ir sukuriamos naudos diskontavimu kiekvieniems metams. Kaštai indeksuoti pagal dabartinius metus.

EKONOMINĖS ANALIZĖS REZULTATAI

Ligos našta

Skaičiavimo parametrai:

- moterų dalis – 100%,
- moterų amžiaus vidurkis – 56,9 metai,
- dabartinio gydymo sukuriama kokybiški gyvenimo metai (QALY) – 1,72 metų (analizei naudoti nediskontuoti QALY's).

Santykinis kokybiškos gyvenimo trukmės praradimo rezultatas yra 0,92. Pagal LR SAM įsakymą nustatyta, jeigu ligos naštos dydžio reikšmė yra 0,75–1, referencinės kaštų naudingumo vertės dydis yra 5 BVP. 2019 m. BVP vienam gyventojui buvo 17 463 EUR. Referencinė kaštų naudingumo vertė: **87 315 EUR**.

Pagrindinio atvejo analizė

Dėl pasikeitusių vaistų bei ASPP kainų Tarnybą atliko perskaičiavimus su atnaujintais įkainiais ir 3,5% diskontavimu. Kaštų naudingumo analizė, atlikta tarnybos – pavaizduota 12 – oje lentelėje (3,5% diskontavimas). Vartojant palbociklibo ir fulvestranto derinį laimimi papildomi 0,467 gyvenimo metai bei papildomi 0,398 kokybiški gyvenimo metai. ICER koeficientas yra **89 030,03 EUR** už QALY bei **75 166,86 EUR** už LY.

12 lentelė. Kaštų naudingumo analizės rezultatai be PGS. Tarnybos atlikta analizė.

		Fulvestrantas ir placebo	Palbociklibas ir fulvestrantas
Kaštai			
Stabili liga	Medikamentai (PFS)	1 373,99	*****
	NR (PFS)	0,29	*****
	Sveikatos būklės kaštai (PFS)	260,38	*****
	Viso - PFS	1 634,66	*****
Progresavusi liga	Pirma sekanti terapija	409,53	*****
	Antra sekanti terapija	573,69	*****
	BSC	1 171,27	*****
	Viso (po progresavimo)	2 154,48	*****
Mirtis	Priežiūra paskutinėje stadijoje	521,13	*****
Viso		4 310,27	*****
QALYs			
Stabili liga	Viso - PFS	*****	*****
Progresavusi liga	Pirma sekanti terapija	*****	*****
	Antra sekanti terapija	*****	*****
	BSC	*****	*****
	Viso (po progresavimo)	*****	*****
Viso		*****	*****
Papildomi gyvenimo metai (LYs)			
Stabili liga	Viso - PFS	0,70	1,56
Progresavusi liga	Pirma sekanti terapija	0,27	0,20
	Antra sekanti terapija	0,23	0,17
	BSC	1,53	1,30
	Viso (po progresavimo)	2,04	1,67
Viso		2,74	3,23
Papildomi kaštai (viso)		*****	
Papildomi QALYs (viso)		*****	
Papildomi LYs (viso)		0,49809	
ICER už QALY		89 030,03	
ICER už LY		75 166,86	

Pareiškėjas pateikė prieinamumo gerinimo sutartį, kurioje numatyta grąžintina palbociklibo kainos suma nuo bazinės vaisto kainos (***** %), tačiau Tarnyba gavo papildomą informaciją, jog pareiškėjas yra pasiruošęs taikyti šiam vaistui (visoms indikacijoms) prieinamumo gerinimo sutartį, kurioje numatyta grąžintina palbociklibo suma sudaro ***** % nuo bazinės vaisto kainos (taikant PGS vaisto kaina mažėtų iki ***** EUR). Tarnyba pateikia skaičiavimus su abiem PGS variantais.

Tarnybos atliktoje analizėje naudojami pasikeitę įkainiai bei 3,5% diskontavimas. Tarnybos atlikta analizė pateikta 13-oje lentelėje. ICER už papildomus gyvenimo metus, taikant PGS (***** %) yra ***** EUR ir ***** EUR už QALY, o taikant PGS (***** %) (14 lentelė) - ICER yra ***** EUR už papildomus gyvenimo metus bei ***** EUR už QALY.

13 lentelė. Kaštų naudingumo analizės rezultatai (taikant PGS – ***** %). Tarnybos atlikta analizė

		Fulvestrantas ir placebo	Palbociklibas ir fulvestrantas
Kaštai			
Stabili liga	Medikamentai (PFS)	1 373.99	*****
	NR (PFS)	0,29	*****
	Sveikatos būklės kaštai (PFS)	260.38	*****
	Viso (PFS)	1634.66	*****
Progresavusi liga	Pirma sekanti terapija	409.53	*****
	Antra sekanti terapija	573.69	*****
	BSC	1 171.27	*****
	Viso (po progresavimo)	2 154.48	*****
Mirtis	Priežiūra paskutinėje stadijoje	521.13	*****
Viso		4 310.27	*****
QALY			
Stabili liga	Viso - PFS	*****	*****
Progresavusi liga	Pirma sekanti terapija	*****	*****
	Antra sekanti terapija	*****	*****
	BSC	*****	*****
	Viso (po progresavimo)	*****	*****
Viso		*****	*****
Papildomi gyvenimo metai (LY)			
Stabili liga	Viso - PFS	0,70	1,56
Progresavusi liga	Pirma sekanti terapija	0,27	0,20
	Antra sekanti terapija	0,23	0,17
	BSC	1,53	1,30
	Viso (po progresavimo)	2,04	1,67
Viso		2,74	3,23
Papildomi kaštai (viso)		*****	
Papildomi QALY (viso)		*****	
Papildomi LY (viso)		*****	
ICER už QALY		*****	
ICER už LY		*****	

14 lentelė. Kaštų naudingumo analizės rezultatai (taikant PGS – ***** %). Tarnybos atlikta analizė.

		Fulvestrantas ir placebo	Fulvestrantas ir palbociklibas
Kaštai			
Stabili liga	Medikamentai (PFS)	1373,99	*****
	NR (PFS)	0,29	*****
	Sveikatos būklės kaštai (PFS)	260,38	*****
	Viso (PFS)	1634,66	*****
Progresavusi liga	Pirma sekanti terapija	409,53	*****
	Antra sekanti terapija	573,69	*****
	BSC	1 171,27	*****
	Viso (po progresavimo)	2 154,48	*****
Mirtis	Priežiūra paskutinėje stadijoje	521,13	*****
Viso		4 310,27	*****
QALY			
Stabili liga	Viso - PFS	*****	*****
Progresavusi liga	Pirma sekanti terapija	*****	*****
	Antra sekanti terapija	*****	*****
	BSC	*****	*****
	Viso (po progresavimo)	*****	*****
Viso		*****	*****
Papildomi gyvenimo metai (LY)			
Stabili liga	Viso - PFS	0,70	1,56
Progresavusi liga	Pirma sekanti terapija	0,27	0,20
	Antra sekanti terapija	0,23	0,17
	BSC	1,53	1,30
	Viso (po progresavimo)	2,04	1,67
Viso		2,74	3,23
Papildomi kaštai		*****	
Papildomi QALY (Viso)		*****	
Papildomi LY (Viso)		*****	
ICER už QALY		*****	
ICER už LY		*****	

JAUTRUMO ANALIZĖ

Dėl pasikeitusių kainų bei diskontavimo proc. (3,5%) tarnyba atliko perskaičiavimus. Tarnybos atlikta jautrumo analizė pavaizduota 6 pav. (be PGS).

10 pav. Vienpusės jautrumo analizės diagrama be PGS - Tarnybos atlikta analizė.

Kaštų naudingumo analizėje nustatyta referentinė kaštų naudingumo vertė: **87 315 EUR**. Jautrumo analizėje beveik su visais kintamaisiais yra viršijama referencinė kaštų naudingumo vertė (paryškinta 15 lentelėje). Didžiausią įtaką ICER turėjo Disease progression utility bei PALOMA-3EQ-5D pre-progressed utilities. Tačiau, pagrindinio atvejo analizėje nustatytas ICER (**89 030,03 EUR**) taip pat viršija referencinę kaštų naudingumo vertę.

15 lentelė. Tarnybos atlikta Jautrumo analizė - be PGS.

Kintamasis	ICER vertė	
Disease progression utility	*****	*****
PALOMA-3EQ-5D pre-progressed utilities	*****	*****
Proportion of patients moving to BSC after progression	*****	*****
Subsequent therapy costs	*****	*****
Duration of subsequent treatment lines	*****	*****
Administration costs	*****	*****
Health-care professional resource use	*****	*****
AE's incidence	*****	*****
Health-care professional unit costs	*****	*****
AE disutility values	*****	*****
Terminal care unit costs	*****	*****
Monitoring costs	*****	*****

Tarnybos atlikta jautrumo analizė taikant PGS (***** %) pavaizduota 11 pav.

11 pav. Vienpusės jautrumo analizės rezultatai taikant PGS (***** %)

Jautrumo analizėje taikant 25% nuolaidą nuo bazinės vaisto kainos, su nė vienu kintamuoju neviršyta referencinė kaštų naudingumo vertė (16 lentelė). Didžiausią įtaką ICER turėjo tie patys kintamieji – disease progression utility bei PALOMA-3EQ-5D pre-progressed utilities.

16 lentelė. Tarnybos atlikta jautrumo analizė su PGS (***** %)

Kintamasis	ICER vertė	
Disease progression utility	*****	*****
PALOMA-3EQ-5D pre-progressed utilities	*****	*****
Proportion of patients moving to BSC after progression	*****	*****
Subsequent therapy costs	*****	*****
Duration of subsequent treatment lines	*****	*****
Administration costs	*****	*****
Health-care professional resource use	*****	*****
AE's incidence	*****	*****
Health-care professional unit costs	*****	*****
AE disutility values	*****	*****
Terminal care unit costs	*****	*****
Monitoring costs	*****	*****

Tarnybos atlikta jautrumo analizė su PGS (*** %) pavaizduota 12 pav.**

*12 pav. Vienpusės jautrumo analizės rezultatai taikant PGS (***** %)*

Jautrumo analizėje, taikant ***** % nuolaidą nuo bazinės vaisto kainos, referencinė kaštų naudingumo vertė neviršijama su nė vienu kintamuoju (17 lentelė).

*17 lentelė. Tarnybos atlikta jautrumo analizė su PGS (***** %)*

Kintamasis	ICER vertė	
Disease progression utility	*****	*****
PALOMA-3EQ-5D pre-progressed utilities	*****	*****
Proportion of patients moving to BSC after progression	*****	*****
Subsequent therapy costs	*****	*****
Duration of subsequent treatment lines	*****	*****
Administration costs	*****	*****
Health-care professional resource use	*****	*****
AE's incidence	*****	*****
Health-care professional unit costs	*****	*****
AE disutility values	*****	*****
Terminal care unit costs	*****	*****
Monitoring costs	*****	*****

SCENARIJŲ ANALIZĖ

Siekiant įvertinti kitų parametru įtaką analizės rezultatams atlikta scenarijų analizė. Vertinant scenarijų analizę nustatyta, jog didelę įtaką ICER turi diskontavimo koeficientas, BI bei IBLP įvertinimui naudojamos pasiskirstymo funkcijos. Dėl šios priežastis Tarnyba nusprendė atlikti išsamesnę analizę, ekstrapoliacijoms taikant skirtingas parametrines funkcijas. Tarnybos atlikta scenarijų analizė be PGS pavaizduota 18 lentelėje, su PGS – 19 lentelėje (***** %), 20 lentelėje (***** %).

18 lentelė. Tarnybos atlikta scenarijų analizė be PGS.

	Inkrementiniai kaštai	Inkrementiniai QALY's	ICER
Pagrindinė analizė	*****	*****	*****
Generalised Gamma funkcija BI abiejose šakose	*****	*****	*****
Exponential funkcija PFS abiejose šakose	*****	*****	*****
Generalised Gamma funkcija PFS abiejose šakose	*****	*****	*****
Naudojamas Lietuvos populiacijos vidutinis amžius	*****	*****	*****
Diskontavimo koeficientas 0%	*****	*****	*****
Diskontavimo koeficientas 6%	*****	*****	*****
Weibull PFS abiejose šakose	*****	*****	*****
Log-logistic PFS abiejose šakose	*****	*****	*****
Gompertz PFS abiejose šakose	*****	*****	*****
Exponential BI abiejose šakose	*****	*****	*****
Log-normal BI abiejose šakose	*****	*****	*****
Log-logistic BI abiejose šakose	*****	*****	*****
Gomperts BI abiejose šakose	*****	*****	*****

Referencinė kaštų naudingumo vertė (87 315 EUR) viršyta paryškintuose scenarijuose (18 lentelė). 18 lentelėje atvaizduoti rezultatai, netaikant PGS - referencinė kaštų naudingumo vertė viršyta ir pagrindinio atvejo analizėje.

19 lentelė. Tarnybos atlikta scenarijų analizė su PGS (***** %)

	Inkrementiniai kaštai	Inkrementiniai QALY's	ICER
Pagrindinė analizė	*****	*****	*****
Generalised Gamma funkcija BI abiejose šakose	*****	*****	*****
Exponential funkcija PFS abiejose šakose	*****	*****	*****
Generalised Gamma funkcija PFS abiejose šakose	*****	*****	*****
Naudojamas Lietuvos populiacijos vidutinis amžius	*****	*****	*****
Diskontavimo koeficientas 0%	*****	*****	*****
Diskontavimo koeficientas 6%	*****	*****	*****
Weibull PFS abiejose šakose	*****	*****	*****
Log-logistic PFS abiejose šakose	*****	*****	*****
Gompertz PFS abiejose šakose	*****	*****	*****
Exponential BI abiejose šakose	*****	*****	*****
Log-normal BI abiejose šakose	*****	*****	*****
Log-logistic BI abiejose šakose	*****	*****	*****
Gomperts BI abiejose šakose	*****	*****	*****

Taikant PGS (***** %) scenarijų analizėje, tarp scenarijų ICER variacija yra gana didelė (ICER varijuoja maždaug 25 000 EUR), tačiau nė vienu atveju neviršijama referencinė kaštų naudingumo vertė.

20 lentelė. Tarnybos atlikta scenarijų analizė su PGS (%)

	Inkrementiniai kaštai	Inkrementiniai QALY's	ICER
Pagrindinė analizė	*****	*****	*****
Generalised Gamma funkcija BI abiejose šakose	*****	*****	*****
Naudojamas Lietuvos populiacijos vidutinis amžius	*****	*****	*****
Diskontavimo koeficientas 0%	*****	*****	*****
Diskontavimo koeficientas 6%	*****	*****	*****
Generalised Gamma funkcija PFS abiejose šakose	*****	*****	*****
Exponential funkcija PFS abiejose šakose	*****	*****	*****
Weibull funkcija PFS abiejose šakose	*****	*****	*****
Log-logistic funkcija PFS abiejose šakose	*****	*****	*****
Gompertz funkcija PFS abiejose šakose	*****	*****	*****
Exponential funkcija BI abiejose šakose	*****	*****	*****
Log-normal funkcija BI abiejose šakose	*****	*****	*****
Log-logistic funkcija BI abiejose šakose	*****	*****	*****
Gomperts BI funkcija abiejose šakose	*****	*****	*****
Log-normal PAL_FLV, Generalised Gamma FLV_PBO PFS	*****	*****	*****
Log-logistic BI abiejose šakose, Log-normal PAL_FLV, Generalised Gamma FLV_PBO PFS	*****	*****	*****

Galutinei analizei buvo pasirinkti dar 2 papildomi scenarijai: IBLP vertinimui taikoma Log-normal funkcija palbociklibą ir fulvestrantą vartojančių pacientų grupei, bei generalised gamma

fulvestranto monoterapijos grupei bei BI analizei taikoma log-logistic abiejose šakose; IBLP log-normal palbociklibą ir fulvestrantą vartojančių pacientų grupei bei generalised Gamma fulvestranto monoterapijos grupei (20 lentelė).

Nors nė vienu atveju, taikant PGS referencinė kaštų naudingumo vertė nebuvo viršyta, tačiau ICER variacija išlieka didelė 13 pav.

13 pav. ICER pokytis IBLP ir BI naudojant skirtingas ekstrapoliacijos funkcijas

Jautrumo bei scenarijų analizėje aptariama daug skirtingų atvejų, jautrumo analizėje įvertinamos prielaidų alternatyvos. Taikant Pareiškėjo siūlomą PGS (***** %), nė vienu atveju jautrumo analizėje yra neviršijama referencinė kaštų naudingumo vertė. Scenarijų analizė buvo Tarnybos papildyta scenarijais, tačiau taikant PGS referencinė kaštų naudingumo vertė nebuvo viršyta.

EKONOMINĖS VERTINIMO DALIES APIBENDRINIMAS

Ekonominės analizės modelio struktūra yra tinkama, analizėje naudojami tiesioginiai duomenys iš PALOMA-3 klinikinio tyrimo. Tarnyba sutinka, jog į analizę buvo įtraukti visi reikalingi nepageidaujami poveikiai, tinkamai įvertintas ASPP poreikis. Jautrumo bei scenarijų analizėje nagrinėjama dauguma prielaidų alternatyvų.

Tarnyba atkreipia dėmesį, kad Lietuvoje moterims, sergančioms lokaliai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu, kai nustatomi teigiami hormonų receptoriai, o žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptorių 2 yra neigiamas, kai prieš tai jau buvo skirta endokrininė terapija lokaliai išplitusiam ar metastazavusiam krūties vėžiui, pirmo pasirinkimo gydymas yra **abemaciklibas ir fulvestrantas**. Pareiškėjo pateikta farmakoeconomine analizė atlikta, palbociklibo ir fulvestranto derinio kaštų naudingumą lyginant su fulvestranto monoterapija (fulvestrantas+placebas). Taigi, didžiausias ekonominės analizės trūkumas - **netinkamas palyginamasis gydymas**. Pareiškėjas buvo informuotas apie ekonominės analizės trūkumus - buvo prašoma pateikti atnaujintą ekonominę analizę palbociklibo ir fulvestranto derinį lyginant su abemaciklibu ir fulvestrantu, tačiau pareiškėjas pateikė tik netiesioginį palyginimą – standinio pranešimo forma – kuriame nebuvo ekonominės analizės. Analizės neatnaujinimą Pareiškėjas pagrindė: *“Paraiška palbociklibo ir fulvestranto derinio kompensavimui teikiama remiantis paraiškomis NICE ir SMC, kuriose palyginimas su gydymu abemaciklibu ir fulvestrantu nenumatytas, todėl šiame modelyje toks palyginimas nėra galimas. Paraiška teikiama adaptuojant SMC paraišką Lietuvos Respublikos klinicinei situacijai”*, tačiau Tarnyba laiko, jog **šis argumentas nėra tinkamas** ir pateikta analizė **nebuvo tinkamai adaptuota Lietuvos klinicinei situacijai**.

Nors ICER palbociklibo ir fulvestranto derinį lyginant su fulvestranto monoterapija neviršija referencinės kaštų naudingumo vertės, taikant PGS (***** %), tačiau Pareiškėjas nepateikė atnaujintos ekonominės analizės palbociklibo ir fulvestranto derinį lyginant su standartiniu gydymu Lietuvoje, todėl pagrindinis pateiktos analizės rezultatas – **ICER – lieka neapibrėžtas lyginant su standartiniu gydymu Lietuvoje**.

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“.

TV vertinimo išvada:

Siūlomo kompensuoti vaistinio preparato palyginamasis efektyvumas yra netinkamas vertinti dėl klinikiniame tyrime PALOMA-3 pasirinkto netinkamo palyginamojo vaistinio preparato.

Klinikinio veiksmingumo duomenys yra įvertinti kaip nepagrindžiantys papildomos naudos pacientų sveikatai susikūrimą Lietuvos klinikinėje praktikoje.

FE vertinimo išvada:

Siūlomo kompensuoti vaistinio preparato pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti dėl pasirinkto netinkamo palyginamojo preparato.

12. REKOMENDACIJA:

Nagrinėta terapinė indikacija: 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 fulvestrantu moterims, kurioms prieš tai taikyta endokrininė terapija. Moterims, kurioms prasidėjusi premenopauzė arba perimenopauzė, endokrininę terapiją reikia derinti su luteinizuojančio hormono išsiskyrimą stimuliuojančio hormono (LHAH) agonistu.

Pareiškėjas pateikė 3 fazės, dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą 3 fazės klinikinį tyrimą PALOMA-3, kuriame buvo vertintas palbociklibo ir fulvestranto derinio veiksmingumas ir saugumas, lyginant su placebo ir fulvestranto derinio veiksmingumu ir saugumu pacientėms, sergančioms lokaliai progresavusiu arba metastazavusiu krūties vėžiu, kuriame yra hormonų receptorių (HR), o žmogaus epidermio augimo faktoriaus 2-ojo tipo receptorių (HER2) rodmuo neigiamas, kurioms prieš tai taikyta endokrininė terapija. Šiame tyrime palbociklibo ir fulvestranto derinys pailgino IBLP lyginant su placebo ir fulvestranto, tačiau BI rezultatai statistiškai reikšmingai tarp grupių nesiskyrė. Pateiktame stendiniame pranešime buvo palyginti vaistai tik dėl BI, tačiau duomenų apie palyginamųjų vaistų saugumą bei kitas vertinamąsias baigtis pateikta nebuvo. Kadangi fulvestrantas nėra laikomas optimaliu palyginamuoju gydymu lokaliai progresavusiam arba metastazavusiam krūties vėžiui gydyti, kuriame yra HR, o HER2 neigiamas, papildomai buvo pateiktas ir netiesioginis palyginimas (kaip stendinis pranešimas), kuriame buvo palyginta palbociklibo ir fulvestranto bei abemaciklibo ir fulvestranto įtaka bendrajam išgyvenamumui. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp šių derinių nenustatyta. Atsižvelgiant į tai, jog netiesioginis palyginimas pateiktas stendinio pranešimo forma, toks pateikimas riboja galimybę patikimai įvertinti gautus duomenis.

Atsižvelgiant į vertinimo išvadas rekomenduojama nekompensuoti vaistinio preparato pagal paraiškoje nurodytą indikaciją remiantis tuo, jog dėl netinkamo palyginamojo vaistinio preparato, pateikti duomenys apie palyginamąjį efektyvumą nėra tinkami vertinti, o duomenys apie klinikinį veiksmingumą yra nepagrindžiantys papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimo lyginant su įprastine klinikine praktika. Pateikti duomenys apie kaštų naudingumą taip pat yra netinkami vertinti.

13. PRIEDAI

Priedas Nr. 1. Literatūros sąrašas, 8 lapai.

Priedas Nr. 2. Vaistinio preparato klinikinio ir ekonominio vertinimo protokolas, 79 lapai.

Priedas Nr. 3. Asociacijos Onkologija.lt užpildytas klausimynas, 3 lapai.

Priedas Nr. 4. Prognozuojamų PSDF biudžeto išlaidų apskaičiavimo protokolas, 4 lapai.

PAPILDYMAS Nr.1

KAŠTŲ MAŽINIMO ANALIZĖ

Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių kompensavimo komisija (toliau – Komisija) 2022 m. balandžio 27 d. posėdyje nusprendė, jog Pareiškėjas analizei turi pateikti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai kaštų mažinimo analizę, palbociklibo ir fulvestranto derinį lyginant su abemaciclibo ir fulvestranto deriniu. Pareiškėjas 2022 m. liepos 18 d. pateikė minėtą analizę.

Tarnyba pabrėžia, jog po pirminio išsamaus vertinimo, Pareiškėjo jau buvo prašoma pateikti atnaujintą ekonominę analizę palbociklibo ir fulvestranto derinį lyginant su abemaciclibu ir fulvestrantu, tačiau pareiškėjas pateikė tik netiesioginį palyginimą - plakato forma, kuriame nebuvo ekonominės analizės. Analizės neatnaujinimą Pareiškėjas pagrindė tuo, jog ši paraiška buvo adaptuota pagal paraiškas teiktas SMC bei NICE agentūroms. Dėl šios priežasties, buvo išnagrinėta analizė su, Tarnybos manymu, netinkamu palyginamuoju gydymu. Po aukščiau minėto Komisijos sprendimo – Tarnyba išnagrinėjo Pareiškėjo pateiktą kaštų mažinimo analizę ir teikia šios analizės vertinimo rezultatus.

Vaistų kainos

Tarnyba neseniai atliko Kisqali paraiškos vertinimą, Pareiškėjas preliminariai sutiko su proc. nuolaidos taikymu nuo bazinės vaisto kainos. Dabartiniu metu šis sprendimas dar neįgyvendintas.

Dabartiniu metu VLK su Abemaciclibo ir Ribociklibo registruotojais Lietuvoje nėra sudariusi sutarčių dėl papildomų nuolaidų taikymo.

1 lentelė. Analizėje naudojamų vaistų kainos

Vaistas	ATC	Pakuotė	Lietuvai taikoma kaina	Bazinė kaina, EUR
Abemaciclibum	L01EF03	Verzenios 150 mg plėvele dengtos tabletės N42		1.568,84
Abemaciclibum	L01EF03	Verzenios 100 mg plėvele dengtos tabletės N42		1.568,84
Abemaciclibum	L01EF03	Verzenios 50 mg plėvele dengtos tabletės N42		1.568,84
Ribociclibum	L01EF02	Kisqali 200 mg plėvele dengtos tabletės N63		1.962,01
Fulvestrantum	L02BA03	Fulvestrant Sandoz 250 mg injekcinis tirpalas 5 ml N2		117,45
Fulvestrantum	L02BA03	Fulvestrant Teva 250 mg injekcinis tirpalas 5 ml N2		117,45
Fulvestrantum	L02BA03	Fulvestrant Zentiva 250 mg injekcinis tirpalas 5 ml N2		117,45
Fulvestrantum	L02BA03	Faslodex 250 mg injekcinis tirpalas 5 ml N2		117,45

Fulvestrantum	L02BA03	Fulvestrant Mylan 250 mg injekcinis tirpalas 5 ml N1		62,69
Palbociclibum	L01XE33	IBRANCE 75 mg plėvele dengtos tabletės N21	2.118,00	2.243,67
Palbociclibum	L01XE33	IBRANCE 100 mg plėvele dengtos tabletės N21	2.118,00	2.243,67
Palbociclibum	L01XE33	IBRANCE 125 mg plėvele dengtos tabletės N21	2.118,00	2.243,67
Kaina taikant PGS				
Ribociclibum	L01EF02	Kisqali 200 mg plėvele dengtos tabletės N63 (taikant proc. nuolaidą)		
Palbociclibum	L01XE33	IBRANCE 75 mg plėvele dengtos tabletės N21		
Palbociclibum	L01XE33	IBRANCE 100 mg plėvele dengtos tabletės N21		
Palbociclibum	L01XE33	IBRANCE 125 mg plėvele dengtos tabletės N21		

Tarnybai atlikus Kisqali paraiškos vertinimą, buvo priimtas sprendimas, jog siekiant kompensuoti šį vaistą, Kisqali kaina turi sumažėti proc. Analizėje pateikiamas scenarijus ir pritaikius nuolaidą Kisqali.

Rezultatai

Pateikiami galutiniai analizės rezultatai (su PGS).

6 lentelė. Gydomo trukmė – vienoda (1 metai).

	PAL+FUL (su PGS)	RIB+FUL	ABE+FUL	RIB+FUL (taikant proc. nuolaidą)
Palbociklibas				
Ribociklibas		<u>23.544,12</u>		
Abemaciklibas			<u>25.101,44</u>	
Fulvestrantas	<u>1.526,85</u>	<u>1.526,85</u>	<u>1.526,85</u>	<u>1.526,85</u>
NP valdymas	<u>33,76</u>	<u>37,71</u>	<u>29,14</u>	<u>37,71</u>
VISO	<u>19.061,24</u>	<u>25.108,68</u>	<u>26.657,43</u>	<u>19.929</u>
Skirtumas	<u>0</u>			

Taikant vienodą gydymo trukmę, gydymas palbociklibo ir fulvestranto deriniu yra atitinkamai eur ir eur pigesnis už gydymą ribociklibo ir fulvestranto deriniu bei abemaciklibo ir fulvestranto deriniu. Tarnybai žinoma, jog ribociklibo gamintojui buvo preliminariai pasiūlyta kainą mažinti proc. Dėl šios priežasties, Tarnyba pateikė ir analizės rezultatus, pritaikius procentų nuolaidą ribociklibui. Ribociklibui pritaikius proc nuolaidą, gydymas palbociklibo ir fulvestranto deriniu lieka pigesnis, nei gydymas ribociklibo ir fulvestranto deriniu.

7 lentelė. Gydomo trukmė – pagal klinikinių tyrimų rezultatus

	PAL+FUL (su PGS)	RIB+FUL	ABE+FUL	RIB+FUL (taikant proc. nuolaidą)
Palbociklibas				
Ribociklibas		<u>41.202,21</u>		
Abemaciklibas			<u>34.514,48</u>	
Fulvestrantas	<u>1.291,95</u>	<u>2.583,9</u>	<u>2.114,1</u>	<u>2.583,9</u>
NP valdymas	<u>33,76</u>	<u>37,71</u>	<u>29,14</u>	<u>37,71</u>

VISO	<u>15.875,85</u>	<u>43.823,82</u>	<u>36.657,72</u>	<u>34.759,38</u>
Skirtumas	<u>0</u>			

Taikant gydymo trukmę pagal klinikinių tyrimų rezultatus, gydymas palbociklibo ir fulvestranto deriniu (taikant PGS) išlieka pigiausia gydymo alternatyva.

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“.

32.3. Siūlomo kompensuoti vaistinio preparato palbociklibo derinyje su fulvestrantu kaštai yra mažesni esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, taikant PGS.

REKOMENDACIJA

34.3. Kompensuoti vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją, taikant PGS dėl iš esmės nesiskiriančio gydymo efektyvumo ir sukuriamos naudos pacientų sveikatai, lyginant su įprasta klinicine praktika ir dėl mažesnių gydymo kaštų.

Viršininkas

Gytis Andriulionis