



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

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

**1. INDIKACIJA**

Palbociklibas, Ibrance, 125 mg, kietosios kapsulės

Palbociklibas skirtas lokaliai progresavusiam arba metastazavusiam krūties vėžiui gydyti, kuriame yra hormonų receptorių (HR), o žmogaus epidermio augimo faktoriaus 2-ojo tipo receptorių (HER2) rodmuo neigiamas, vaisto skiriant kartu su aromatazės inhibitoriumi.

Moterims, kurioms prasidėjusi premenopauzė arba perimenopauzė, endokrininę terapiją reikia derinti su luteinizuojančio hormono išsiskyrimą stimuliuojančio hormono (LHAH) agonistu.  
TLK-10-AM C50

**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 aromatazės inhibitorių reikia skirti pagal dozavimo grafiką, nurodytą preparato charakteristikų santraukoje. Moterims, kurioms prasidėjusi premenopauzė arba perimenopauzė, palbociklibo derinyje su aromatazės inhibitoriumi reikia visada skirti ir 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 skirtą dozę reikia vartoti įprastu paros laiku.

**3. VAISTINIO PREPARATO PRIEINAMUMAS**

Registravimo data: 2016-11-09.

Tiekimo Lietuvos rinkai pradžios data nenurodyta.

**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 vėžys - labai pavojingas, jo prognozė bloga. Prognozė geresnė, jei navikas auga lėtai, turi ER ir PR, yra labiau diferencijuotas. Jei užleistas vėžys nustatomas jaunai moteriai - prognozė dažniausiai bloga.

Metastazavęs krūties vėžys vertinamas kaip neišgydomas (4). Su išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu vidutinė tikėtina gyvenimo trukmė yra nuo 28 iki 31 mėnesio (5). Apie 35 proc. ankstyvu krūties vėžiu sergančių pacienčių liga per metus progresuoja ir pereina į išplitusios ligos stadiją (6). Gydomo pasirinkimui dažnai svarbus faktorius yra gyvenimo kokybė, kai tikėtina gyvenimo trukmė

Lokaliai progresavusio ar metastazavusio HR teigiamo, HER2 neigiamo krūties vėžio standartinis gydymas yra hormonoterapija, tai patvirtina ASCO (American Society of Clinical Oncology) (7), NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (1), ESMO (European Society for Medical Oncology) (8) rekomendacijos. Chemoterapija turėtų būti skiriama spartaus ligos progresavimo ar atsparumo hormonoterapijai atvejams (9), nes, deja, daugeliui pacienčių vystosi rezistentiškumas hormonoterapijai.

Dėl chemoterapijos toksiškumo siekiama atitolinti jos skyrimo pradžią, kaip galima ilgiau išvengiant ligos progresavimo. Skiriant gydymą chemoterapija pacienčių gyvenimo kokybė yra prastesnė, nei gydant hormonoterapija, ką, remiantis klinikinių ekspertų nuomone, patvirtino ir NICE (4). Chemoterapijos perspektyva pacientėms kelia ir psichologinę įtampą bei baimes, dėl toksiškumo ir prastesnės gyvenimo kokybės gali būti ribojama galimybė dirbti (10-12).

Pagal Lietuvoje SAM patvirtintą krūties vėžio gydymo kompensuojamaisiais vaistais tvarką, metastazavusio krūties vėžio hormonoterapija skiriama tik nustačius teigiamus estrogenų ir / ar progesteronų receptorių ar nenustačius hormonų receptorių ir nesant galimybės juos nustatyti, tačiau yra ilgalaikė remisija po pirminio gydymo, ar jei buvo atsakas į ankstesnį gydymą tamoksifenu (2). Hormonoterapijai kaip pirmaeiliai vaistai gali būti skiriami fermentų inhibitoriai, tamoksifenas, abemaciclibas ir fulvestrantas, ribociklibas ir fulvestrantas ar aromatazės inhibitorius (skyrimo sąlygos detalčiau aprašytos 1.11 dalyje). Krūties vėžio gydymui Lietuvoje kompensuojami aromatazės (fermentų) inhibitoriai (AI): anastrozolas (L02BG03), letrozolas (L02BG04) ir eksemestanas (L02BG06) (13).

Metastazavusio krūties vėžio pirmos eilės terapijos tikslas yra kuo ilgiau atidėti ligos progresavimą, išlaikyti gyvenimo kokybę ir leisti pacientėms kuo ilgiau gyventi visavertį gyvenimą. Apsaugojimas nuo ligos progresavimo teikia pacientėms papildomą naudą, įskaitant mažesnius ligos simptomus, sumažina ligos įtaką gyvenimo kokybei (14), atitolina chemoterapijos (su jos našta psichinei, protinei sveikatai ir produktyvumui (10,11,14)) skyrimą, kartu padidinant galimybę gyventi pilnavertį/normalų gyvenimą (15).

## ŠIUO METU LIETUVOJE PRIEINAMI GYDYMO BŪDAI

Moterims, sergančioms lokaliai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu, kai nustatomi teigiami hormonų receptoriai, o žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptorių 2 yra neigiamas lokaliai išplitusiam ar metastazavusiam krūties vėžiui kaip pradinė endokrininė terapija gali būti skiriama:

- **Nepriklausomai nuo menopauzės statuso:**
  - a. Abemaciclibas ir fulvestrantas
  - b. Tamoksifenas

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

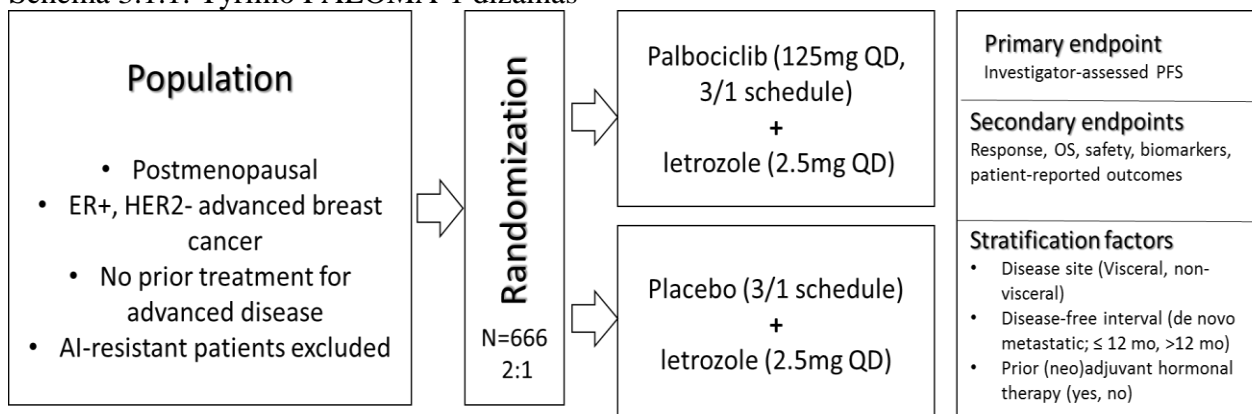
- **Tik premenopauziniu ir perimenopauziniu laikotarpiu:**
  - a. Ribociklibas ir aromatazės inhibitorius kartu su liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono agonistu
- **Tik pomenopauziniu laikotarpiu:**
  - a. Ribociklibas ir fulvestrantas
  - b. Aromatazės inhibitorius (anastrozolas, letrozolas, eksemestanas)

## 5. PALYGINAMOJO EFEKTYVUMO SANTRAUKA

### PALOMA-2

PALOMA-2 – tai tarptautinis, daugiacentris, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas 3 fazės klinikinis tyrimas, kuriame buvo lygintas palbociklibo ir letrozolo derinio bei placebo ir letrozolo derinio veiksmingumas ir saugumas pacientėms, sergančioms lokaliai progresavusiu arba metastazavusiu krūties vėžiu, kuriame HR teigiami, o HER2 rodmuo neigiamas. Tyrimas vykdytas 17 šalių (186 tyrimų centruose). Pacientės buvo randomizuotos santykiu 2:1 į palbociklibo ir letrozolo grupę arba placebo ir letrozolo grupę (Pav. 3.1.1). Kryžminis tyrimo dizainas nebuvo taikomas.

Schema 3.1.1: Tyrimo PALOMA-1 dizainas



#### Tyrimo metu taikytas gydymas

Palbociklibo-letrozolo grupės pacientėms buvo skiriama:

- 125 mg palbociklibo (kietosios kapsulės) 1 kartą per dieną per burną 3 savaites, po to darant 1 savaitės pertrauką (28 dienų ciklas).
- 2,5 mg letrozolo 1 kartą per dieną per burną, be pertraukų.

Placebo-letrozolo grupės pacientėms buvo skiriama:

- Placebo kietosios kapsulės 1 kartą per dieną per burną 3 savaites, po to darant 1 savaitės pertrauką (28 dienų ciklas).

- 2,5 mg letrozolo 1 kartą per dieną per burną, be pertraukų.

Priskirtas gydymas buvo tęsiamas iki objektyvaus ligos progresavimo, simptominio pablogėjimo, nepriimtino toksiškumo, mirties ar atsisakymo dalyvauti tyrime priklausomai nuo to, kas įvyksta anksčiau.

Pareiškėjo buvo prašoma patikslinti, kiek klinikiniame tyrime PALOMA-2 buvo pacienčių, kurioms išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) buvo įvertintas kaip simptominis progresavimas, taip pat kokiais kriterijais remiantis jis buvo vertinamas. Gydymas dėl simptominio pablogėjimo buvo nutrauktas 8 (1,8 proc.) pacientams palbociklibo grupėje ir 4 (1,8 proc.) placebo grupėje. Tai mažai reikšminga pacientų dalis, todėl toks paaiškinimas laikomas priimtiniu.

#### Įtraukimo kriterijai:

- 18 metų ir vyresnės moterys
- patvirtinta vietiškai išplitusi ar metastazavusi krūties adenokarcinoma, kurios negalima išgydyti operaciniu ar radioterapijos būdu ir kurioms kliniškai chemoterapija nėra indikuotina
- vietinėje laboratorijoje histologiškai ar citologiškai patvirtinti estrogenų receptoriams teigiama (ER+) krūties adenokarcinoma
- anksčiau nebuvo taikyta jokia sisteminė terapija vietiškai išplitusiai ar metastazavusiai krūties adenokarcinomai gydyti
- Pomenopauzinis laikotarpis, remiantis:
  - abipusiu chirurginiu kiaušidžių pašalinimu
  - menstruacijų nebuvimu nepertraukiamai bent 12 pastarųjų mėnesių
  - folikulus stimuliuojančio hormono ir estradiolio kiekis atitinka pomenopauzines normas, nesant kitų pataloginių ir fiziologinių priežasčių
- išmatuojama liga pagal RECIST 1.1 kriterijus ar tik kaulų ligą, kaulų pažeidimą patvirtinus KT, MRT ar kaulų rentgenologiniu tyrimu.
- Būklė pagal ECOG 0-2
- adekvati organų ir kaulų čiulpų funkcija

#### Neįtraukimo kriterijai:

- HER2 rodmuo teigiamas
- pacientės su pažengusiu, simptominiu, visceraliniu išplitimu, kurioms grėsė gyvybei grėsmingos komplikacijos artimu metu, įskaitant masyvų, nekontroliuojamą skystį pleuros, perikardo ar pilvaplėvės ertmėse, plaučių limfangitą ir > 50 proc. kepenų pažeidimą.
- aktyvios nekontroliuojamos ar simptominės metastazės galvos smegenyse, karcinomatozinis meningitas ar leptomeninginė liga.
- neoadjuvantiniam ar adjuvantiniam gydymui buvo skirtas anastrozolas ar letrozolas ir kurioms liga recidyvavo gydymo metu ar per 12 mėnesių nutraukus gydymą.
- anksčiau taikytas gydymas CDK4/6 inhibitoriumi

#### Pagrindinė vertinamoji baigtis

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) tyrėjų vertinimu, kuris buvo apibrėžtas kaip laikas nuo randomizacijos iki radiologinio ligos progresavimo arba mirties tyrimo metu.

Ligos progresavimas buvo vertinamas pagal RECIST 1.1 kriterijus, atliekant KT ar MRT tyrimus. Radiologiniai tyrimai buvo atliekami 28 dienų laikotarpiu iki randomizacijos ir vėliau kas 12 savaičių ( $\pm$  7 dienos). Ligos vertinimas buvo kartojamas pasitraukimo iš tyrimo metu ar gydymo pabaigoje. Radiologinis naviko įvertinimas taip pat galėjo būti atliekamas ir tyrėjo sprendimu, jei buvo įtariamas ligos progresavimas.

Pagrindinė vertinamoji baigtis apibrėžta aiškiai.

Antrinės baigtys: bendrasis išgyvenamumas (BI), objektyvaus atsako dažnis (OAD), apibrėžtas kaip visiškai arba dalinis, atsako laikas, klinikinės naudos dažnis (KND), apibrėžtas kaip OAD ir stabili liga, trunkanti 24 savaites ar daugiau.

### Statistinės analizės ypatumai

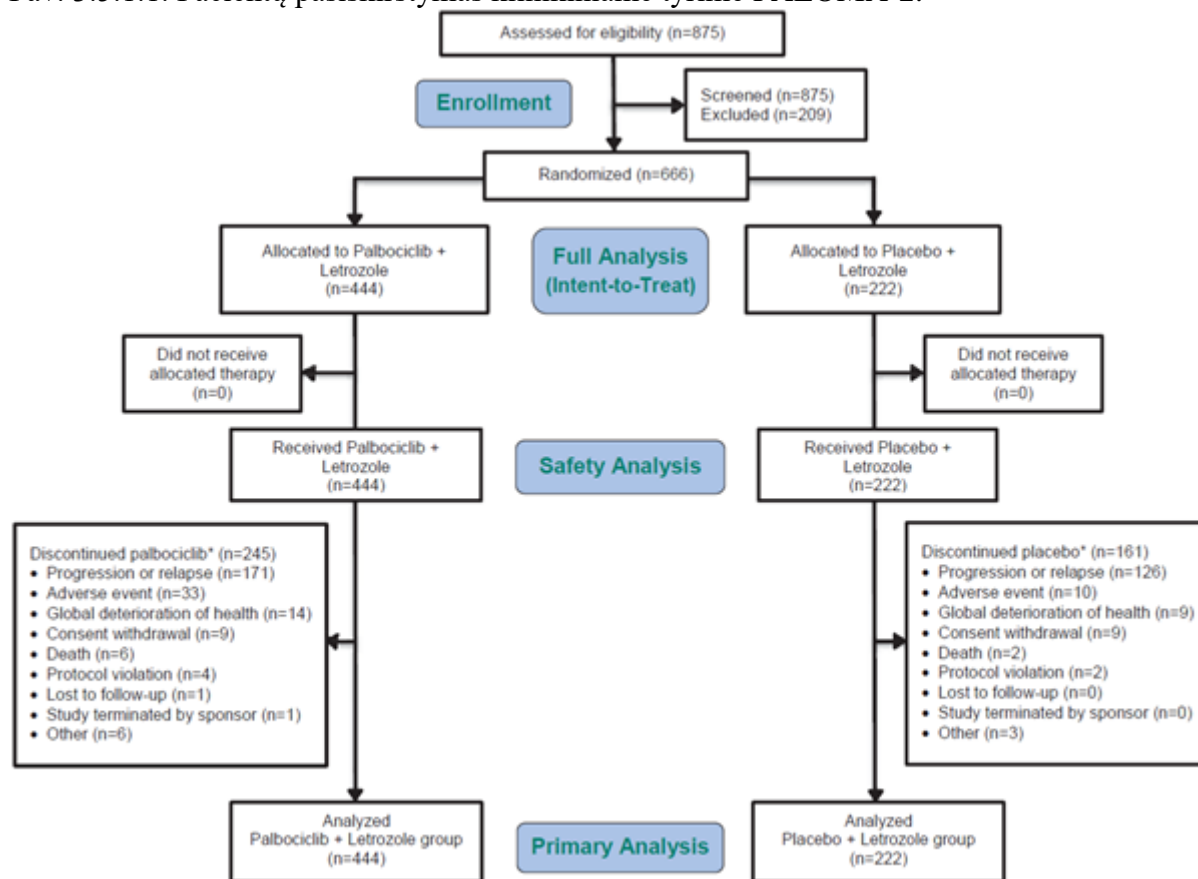
Veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo vertintos visų randomizuotų pacientų populiacijoje. Pacientų praneštos vertinamosios baigtys buvo vertinamos tik tų pacientų, kurie užpildė klausimynus. Klausimynų užpildymo dažnis pateiktas visų randomizuotų pacientų populiacijoje. Saugumo vertinamosios baigtys vertintos tiems pacientams, kurie gavo bent vieną priskirto vaisto dozę.

Tyrimo imties dydis buvo skaičiuojamas remiantis prielaida, kad IBLP mediana pacientams, gydomiems placebo ir letrozolo deriniu, bus 9 mėnesiai, o palbociklibo ir letrozolo derinys sumažins ligos progresavimo riziką 31 proc. (rizikos santykis (RS) 0,69) bei pailgins IBLP 44 proc. iki 13 mėnesių. Numatant vieną tarpinę analizę, kuri bus atliekama įvykus 65 proc. ligos progresavimo įvykių, abejose grupėse turėtų įvykti 347 ligos progresavimo įvykiai, kad tyrimas turėtų 90 proc. galią nustatyti ligos progresavimo ar mirties RS 0,69, taikant vienpusę  $\alpha=0,025$ . Numatant 15 proc. iškritimo dažnį, buvo apskaičiuota, kad imties dydis turėtų būti apie 650 pacientų (433 pacientai palbociklibo-letrozolo grupėje ir 217 placebo-letrozolo grupėje).

### Pacientų pasiskirstymas

Į klinikinį tyrimą PALOMA-2 buvo įtrauktos 666 pacientės: 444 į palbociklibo-letrozolo grupę ir 222 į placebo-letrozolo grupę (Pav. 3.5.1.1). Pagrindinės gydymo nutraukimo priežastys tyrime buvo ligos progresavimas ( $n=297/406$ ), nepageidaujami reiškiniai ( $n=43/406$ ), bendras būklės pablogėjimas ( $n=23/406$ ).

Pav. 3.5.1.1. Pacientų pasiskirstymas klinikiniam tyrimo PALOMA-2.



\*Patients who discontinued palbociclib or placebo could continue to receive letrozole alone.

### Tiriamųjų charakteristika

Pradinės tiriamųjų charakteristikos pateiktos lentelėje (**Klaida! Nerastas nuorodos šaltinis.**). Daugiau pacientų palbociklibo-letrozolo grupėje buvo geresnės (0) funkcinės būklės pagal ECOG nei placebo-letrozolo grupėje – 57,9 proc. ir 45,9 proc., atitinkamai.

Lentelė 3.5.3.1. Pradinės pacientų charakteristikos klinikiniame tyrime PALOMA-2.

| <b>PALOMA-2 (A5481008)<br/>(n = 666)</b>                                  | <b>Palbociklibas-letrozolas<br/>(n = 444)</b> | <b>Placebas- letrozolas<br/>(n = 222)</b> |
|---|---|---|
| Amžiaus mediana, metai  | 62 (intervalas, 30-89)                        | 61 (intervalas, 28-88)                    |
| Etniškumas  |   |   |
| Baltieji  | 344 (77,5 proc.)                              | 172 (77,5 proc.)                          |
| Juodieji  | 8 (1,8 proc.)                                 | 3 (1,4 proc.)                             |
| Azijiečiai  | 65 (14,6 proc.)                               | 30 (13,5 proc.)                           |
| Kiti  | 27 (6,1 proc.)                                | 17 (7,7 proc.)                            |
| Regionas  |   |   |
| Šiaurės Amerika   | 168 (37,8 proc.)                              | 99 (44,6 proc.)                           |
| Europa  | 212 (47,7 proc.)                              | 95 (42,8 proc.)                           |
| Azija   | 64 (14,4 proc.)                               | 28 (12,6 proc.)                           |
| ECOG būklė  |   |   |
| 0   | 257 (57,9 proc.)                              | 102 (45,9 proc.)                          |
| 1   | 178 (40,1 proc.)                              | 117 (52,7 proc.)                          |
| 2   | 9 (2,0 proc.)                                 | 3 (1,4 proc.)                             |
| Ligos vieta   |   |   |
| Visceralinė   | 214 (48,2 proc.)                              | 110 (49,5 proc.)                          |
| Ne visceralinė  | 230 (51,8 proc.)                              | 112 (50,5 proc.)                          |
| Išmatuojama liga tyrimo pradžioje   |   |   |
| Taip  | 338 (76,1 proc.)                              | 171 (77,0 proc.)                          |
| Ne  | 106 (23,9 proc.)                              | 51 (23,0 proc.)                           |
| Laikas be ligos*  |   |   |
| >12 mėn.  | 178 (40,1 proc.)                              | 93 (41,9 proc.)                           |
| ≤12 mėn.  | 99 (22,3 proc.)                               | 48 (21,6 proc.)                           |
| de novo pažengusi liga  | 167 (37,6 proc.)                              | 81 (36,5 proc.)                           |
| Ankstesnė hormoninė (neo)adjuvantinė terapija                             |   |   |
| Taip  | 249 (56,1 proc.)                              | 126 (56,8 proc.)                          |
| Ne  | 195 (43,9 proc.)                              | 96 (43,2 proc.)                           |
| Ankstesnė pirminės diagnozės chemoterapija, taikant neoadjuvantinį gydymą |   |   |
| Taip  | 213 (48,0 proc.)                              | 109 (49,1 proc.)                          |
| Ne  | 231 (52,0 proc.)                              | 113 (50,9 proc.)                          |
| Paskutinė hormoninė terapija  |   |   |
| Aromatazės inhibitorius   | 91 (36,5 proc.)                               | 44 (34,9 proc.)                           |
| Antiestrogenas  | 154 (61,8 proc.)                              | 75 (59,5 proc.)                           |
| Kita  | 4 (1,6 proc.)                                 | 7 (5,6 proc.)                             |

Pareiškėjo papildomai buvo prašoma pateikti duomenis, kiek iš įtrauktų pacientų į klinikinį tyrimą PALOMA-2 atitiko krūties vėžio potipius, *Luminal A* ir *Luminal B*, bei kiek pacientų buvo nustatytos metastazės kepenyse. Jei tiriamoji ir kontrolinė grupė būtų nesubalansuotos pagal šiuos

požymius, Tarnyba prašė pakomentuoti šių netolygumų įtaką galutiniams tyrimo rezultatams (bendram išgyvenamumui ir išgyvenamumui be ligos progreso), atsižvelgiant į tai, kad *Luminal B* pacientai bei pacientai, kuriems nustatomos metastazės kepenyse, pasižymi blogesne prognoze.

Pareiškėjas nurodė, kad pagal tyrimo planą nebuvo vykdoma stratifikacija skiriant gydymą ar atliekama analizė pagal metastazių lokaciją, analizuota tik visceralinė/nevisceralinė liga. Palbociklibo grupėje metastazės kepenyse buvo nustatytos 75/444 (16,9 proc.) pacientėms, placebo grupėje 46/222 (20,7%) pacientėms. Atlikta analizė parodė, kad IBLP rizikos santykis pacientėms su metastazėmis kepenyse nesiskiria nuo pacienčių su visceralinėmis metastazėmis.

Pav. 3.5.3.1. Pasiskirstymas pagal krūties vėžio potipius.

|          | PAL+L<br>mPFS<br>(95% CI) | P+L<br>mPFS<br>(95% CI) | PAL+L vs<br>P+L<br>HR (95%<br>CI) | P<br>Value |
|----------|---------------------------|-------------------------|-----------------------------------|------------|
| Visceral | 19.3<br>(16.4-22.2)       | 12.9<br>(8.4-16.6)      | 0.63<br>(0.47-0.85)               | .0011      |
| Liver    | 13.7<br>(10.9-16.6)       | 8.4<br>(5.5-12.9)       | 0.62<br>(0.41-0.95)               | .0255      |
| Lung     | 22.2<br>(16.8-25.4)       | 13.6<br>(8.4-18.5)      | 0.59<br>(0.41-0.83)               | .0025      |

**Pastaba:** Placebo grupėje didesnei pacientų daliai nei palbociklibo grupėje nustatytos metastazės kepenyse. IBLP (medianos) pacientams su metastazėmis kepenyse buvo trumpesnis lyginant su pacientais, kuriems nustatytos visceralinės metastazės tiek placebo, tiek palbociklibo grupėse. Tai dar kartą patvirtina, kad metastazių buvimas kepenyse yra nepalankios prognozės požymis. Pagal dabartinius rezultatus (**Klaida! Nerastas nuorodos šaltinis.** 3.5.3.1), palbociklibo pranašumas pagal IBLP išlieka ir pacientų su metastazėmis kepenyse pogrupyje, tačiau reikia turėti omenyje, kad placebo grupėje tokių pacientų santykis buvo didesnis. Jei šis santykis abejuose grupėse būtų tolygus, galbūt skirtumo tarp grupių nebūtų nustatyta. Tai vertinama kaip neapibrėžtumas.

\*\*\*\*\*  
 \*\*\*\*\*  
 \*\*\*\*\*  
 \*\*\*\*\* Klaida! Nerastas nuorodos šaltinis. \*\*\*\*\*

**Klaida! Nerastas nuorodos šaltinis.** 2. Ki67 ekspresijos rezultatai (*neviešinama*)

\*\*\*\*\*  
 \*\*\*\*\*  
 \*\*\*\*\*  
 \*\*\*\*\*  
 \*\*\*\*\*

**Pastaba:** Placebo grupėje pacientų su B liuminaliniu potipiu santykis buvo nežymiai didesnis nei palbociklibo grupėje. Abiejuose pogrupiuose palbociklibas buvo pranašesnis nei placebo, vertinant pagal įtaką IBLP. Vertinama, kad Pareiškėjo pateiktas paaiškinimas yra priimtinas.

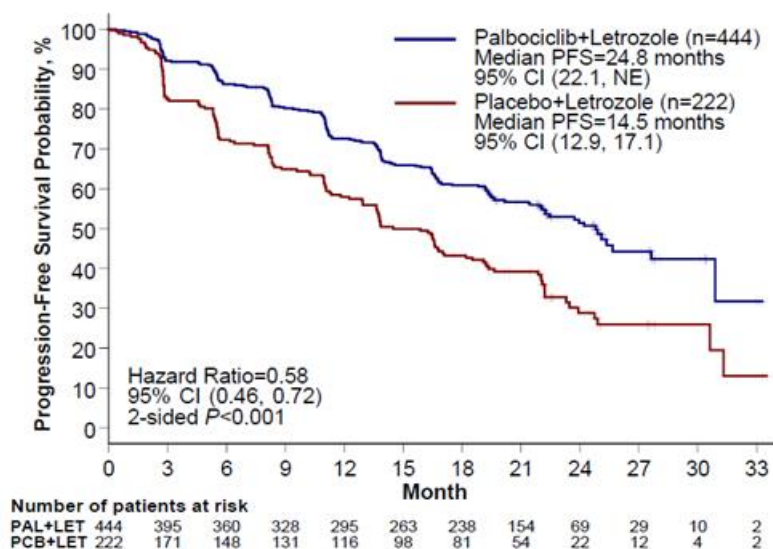
Rezultatai

Po 23 mėnesių stebėjimo medianos, IBLP tyrėjų vertinimu palbociklibo-letrozolo grupėje buvo 24,8 (22,1 - neįvertinama), o placebo – letrozolo grupėje - 14,5 (95 proc. 12,9 - 17,1), ligos progresavimo ar mirties RS 0,576 (0,463 - 0,718, viapusė  $p < 0,000001$ ) (**Klaida! Nerastas nuorodos šaltinis.** ir **Klaida! Nerastas nuorodos šaltinis.**).

Lentelė 3.5.4.1: IBLP tyrėjų vertinimu klinikiniame tyrime PALOMA-2

|   | Palbociklibas-letrozolas (n = 444)             | Placebas-letrozolas (n = 222) |
|---|--|-------------------------------|
| <b>IBLP</b>   |  |                               |
| IBLP mediana, mėnesiai (95 proc. PI) – tyrėjų vertinimu           | 24,8 (22,1 - neįvertinama)                     | 14,5 (12,9 - 17,1)            |
| Ligos progresavimo ar mirties RS (95 proc. PI) – tyrėjų vertinimu | 0,576 (0,463 - 0,718, viapusė $p < 0,000001$ ) |                               |

Pav. 3.2.1.1. IBLP tyrėjų vertinimu klinikiniame tyrime PALOMA-2



Remiantis **atnaujintos analizės** duomenimis (37,6 mėn. stebėjimo mediana palbociklibo-letrozolo grupėje ir 37,3 mėn, stebėjimo mediana placebo-letrozolo grupėje), IBLP mediana tyrėjų vertinimu palbociklibo-letrozolo grupėje buvo 27,6 mėn. (95 proc. PI 22,4 – 30,3 mėn.), o placebo-letrozolo grupėje 14,5 mėn. (95 proc. PI 12,3–17,1), (RS, 0,563 (95 proc. PI 0,461–0,687);  $P < 0,0001$ ).

Antrinių vertinamųjų baigčių klinikiniame tyrime PALOMA-2 rezultatų apibendrinimas pateiktas lentelėje (**Klaida! Nerastas nuorodos šaltinis.**).

Lentelė 3.5.6.1. Antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai klinikiniame tyrime PALOMA-2

| Baigtis  | Palbociklibas-letrozolas (n = 444)   | Placebas-letrozolas (n = 222)                  |
|--|--|--|
| <b>IBLP</b>  |  |  |
| IBLP mediana, mėnesiai (95 proc. PI) – aklos, nepriklausomos centrinės peržiūros vertinimu       | 30,5 (27,4 - neįvertinama)   | 19,3 (16,4 - 30,6)                             |
| Ligos progreso ar mirties RS (95 proc. PI) – aklos, nepriklausomos centrinės peržiūros vertinimu | 0,653 (0,505 - 0,844, stratifikuota <i>log-rank</i> viapusė $p = 0,000532$ ) |  |
| <b>Naviko atsakas</b>  |  |  |
| OAD, proc. (95 proc. PI)   | 42,1 proc. (37,5 - 46,9)   | 34,7 proc. (28,4 - 41,3), viapusė $p = 0,0310$ |

| Baigtis   | Palbociklibas-letrozolas (n = 444) | Placebas-letrozolas (n = 222)                         |
|---|------------------------------------|---|
| OAD, proc. (95 proc. PI) – pacientams su išmatuojama liga   | 55,3 proc. (49,9 - 60,7)           | 44,4 proc. (36,9 to 52,2),<br>vienpusė p = 0,0132     |
| Kliniškai naudingas atsakas, proc. (95 proc. PI)  | 84,9 proc. (81,2 - 88,1)           | 70,3 proc. (63,8 - 76,2), one-<br>vienpusė p < 0,0001 |
| Stabili liga, trunkanti bent 24 savaites, n (proc.) – visi patvirtinti atvejai                                  | 190 (42,8)                         | 79 (35,6)   |
| <b>Atsako trukmė</b>  |                                    |   |
| Atsako trukmės mediana, mėnesiai (95 proc. PI) – patvirtinti atvejai  | 22,5 (19,8 - 28,0)                 | 16,8 (14,2- 28,5)                                     |
| Atsako trukmės mediana, mėnesiai (95 proc. PI) – visi patvirtinti atvejai su išmatuojama ligas tyrimo pradžioje | 22,5 (19,8 - 28,0)                 | 16,8 (15,4 - 28,5)                                    |

### Bendras išgyvenamumas (BI)

Galutinės IBLP analizės metu buvo atlikta tarpinė BI analizė. Ši analizė buvo atlikta įvykus 133 mirtims abeiose grupėse, o tai atitiko apie 34 proc. mirčių reikalingų galutinei BI analizei. Paraiškoje nurodyta, kad nebuvo galima pateikti išvadų apie BI dėl nepakankamos duomenų brandos, bet buvo pažymėta, kad iš anksto numatytas reikšmingumo lygmuo nebuvo pasiektas, todėl BI duomenys turi būti renkami iki numatytos galutinės BI analizės.

### Laikas iki tolesnio priešvėžinio gydymo

Laiko iki pirmo tolesnio priešvėžinio gydymo mediana palbociklibo-letrozolo grupėje buvo 28,0 mėn. (95 proc. PI 23,6–29,6), o placebo-letrozolo grupėje 17,7 mėn. (95 proc. PI 14,3–21,5), RS 0,637 (95 proc. PI 0,524-0,775), p<0,0001. Laiko iki antro tolesnio priešvėžinio gydymo mediana palbociklibo-letrozolo grupėje buvo 38,8 mėn. (95 proc. PI 34,4–neįvertinama), o placebo-letrozolo grupėje 28,8 mėn. (95 proc. PI 25,7–33,5). RS 0,724 (95 proc. PI 0,581-0,903), p<0,005.

### Pacientų praneštos baigtys

Klinikiniame tyrime PALOMA-2 pacientų praneštos baigtys buvo vertinamos pagal krūties vėžiui specifiską gyvenimo kokybės klausimyną FACT-B (angl. Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast) bei EQ-5D klausimyną. Klausimynai buvo pildomi prieš bet kokią tyrimo ar medicininę procedūrą pirmąją kiekvieno ciklo dieną ir gydymo pabaigoje.

Visų apklausų metu, nuo tyrimo pradžios iki 37 ciklo, bent vieną klausimynų klausimą užpildė 95 – 100 proc. visų randomizuotų pacientų populiacijos tiriamųjų, išskyrus 33-ąjį ciklą, kurio metu placebo-letrozolo grupės pacientų klausimynų užpildymo dažnis buvo 80 proc.

FACT-B įvertis tyrimo pradžioje abeiose grupėse buvo panašus: 103,4 (95 proc. PI 102,1-104,7) palbociklibo-letrozolo grupėje ir 103,7 (95 proc. PI 101,9 - 105,6) placebo-letrozolo grupėje; p = 0,782. Bendras FACT-B įverčio pokytis lyginant su pradiniu buvo -0,11 (95% CI -1,42 -1,21) palbociklibo-letrozolo grupėje ir 0,22 (95% CI -1,68 - 2,12) placebo-letrozolo grupėje, p = 0,782. Bendras FACT-G įvertis palbociklibo-letrozolo grupėje buvo 78,8 [95% CI 77,8, 79,9], o placebo-letrozolo 78,7 [77,1, 80,3]; p = 0,883). FACT-G įverčio pokytis lyginant su pradiniu palbociklibo-letrozolo grupėje buvo -0,39, 95% CI -1,46 - 0,68), o placebo-letrozolo – -0,53 (95% CI, -2,08 - 1,02), p = 0,883.

Fizinės gerovės, socialinės/šeimos gerovės, emocinės gerovės, funkcinės gerovės įverčių lyginant su pradiniais pokyčiai tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Taip pat nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių lyginant FACT-B TOI įverčių pokyčius lyginant su pradiniais įverčiais.

Pradiniai EQ-5D įverčiai statistiškai reikšmingai tarp grupių nesiskyrė. Gydymo metu bendro EQ-5D įverčio pokyčiai tarp palbociklibo-letrozolo ir placebo-letrozolo grupių statistiškai

reikšmingai nesiskyrė (0,74 [95% CI, 0,72-0,75] vs 0,71 [95% CI, 0,69-0,73];  $p = 0,0925$ ). EQ-5D pokytis lyginant su pradiniu tarp palbociklibo-letrozolo ir placebo-letrozolo grupių taip pat statistiškai reikšmingai nesiskyrė (0,014 [95% CI, 0,00-0,03] vs  $-0,010$  [95% CI,  $-0,03$  to  $0,01$ ];  $P = 0,0925$ ).

Pradiniai EQ-5D VAS įverčiai palbociklibo-letrozolo ir placebo-letrozolo grupėse buvo panašūs ( $71,3 \pm 21,2$  vs  $72,3 \pm 19,8$ ). Gydomo metu VAS įvertis ( $75,07$  vs  $75,25$ ;  $P = 0,869$ ) ir VAS pokytis lyginant su pradiniu ( $1,99$  vs  $2,17$ ;  $P = 0,869$ ) tarp palbociklibo-letrozolo ir placebo-letrozolo grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

Atlikus pradinį Paraiškos vertinimą, Pareiškėjo buvo paprašyta pateikti gyvenimo kokybės metodologijos ir rezultatų aprašymą su nuorodomis į šaltinius. Pareiškėjas pateikė duomenis, remiantis klinikinio tyrimo PALOMA-2 CSR, protokolu, gyvenimo kokybės duomenų analizę skelbiančia publikacija (šaltiniai pridėti). Patikslinta, kad FACT-B ir EQ-5D klausimynai buvo pildomi tyrimo pradžioje (angl. at baseline), pirmąją 2-ojo bei 3-iojo ciklą dieną, vėliau – kas antro ciklo pirmąją dieną pradėdant 5-uoju ciklu iki ligos progresavimo arba gydymo tyrime priskirtais vaistais užbaigimo.

FACT-B (4 versija, 1997) klausimynas vertina multidimensinę krūties vėžiui specifiską su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, naudojant 37 aspektų instrumentą, sudarytą iš 27 FACT-G (FACT-General) klausimų bei papildomų 10 krūties vėžiui specifiskų klausimų. Pacientų prašoma į klausimus atsakyti Likert skalėje, kur 0 – visiškai nesutinku, 1 – nesutinku, 2 – nei sutinku, nei neustinku, 3 – sutinku, 4 – visiškai sutinku. FACT-B pateikia įverčius 5 poskalėse: fizinės gerovės, socialinės/šeimoms gerovės, emocinės gerovės, funkcinės gerovės ir krūties vėžio poskalėje. Krūties vėžio poskalės balas buvo apskaičiuotas naudojant 9 iš 10 elementų (atmetas skausmo įvertis, kaip rekomenduojama FACT-B v4.0 gairėse). Šių poskalių įverčiai buvo naudoti nustatyti trims baigtims – FACT-B bendrajam įverčiui, FACT-G bendrajam įverčiui ir tyrimo baigčių indeksui (angl. Trial Outcome Index, TOI), kuris buvo gaunamas apskaičiuavus fizinės gerovės, funkcinės gerovės ir krūties vėžio poskalės įverčių sumą. Poskalių įverčiai buvo apskaičiuojami tik tuomet, kai  $> 50$  proc. individualių komponentų poskalėje buvo užpildyti; bendras įvertis buvo skaičiuojamas tik tuomet, kai  $> 80$  proc. elementų buvo tinkamai užpildyta. Didesnis įvertis rodo geresnę gyvenimo kokybę. Reikšmingu pokyčiu buvo laikoma: FACT-G  $\geq 5-6$  balai, FACT-B  $\geq 7-8$  balai.

## PALOMA-1

Tai tarptautinis, daugiacentris, randomizuotas, atviras 1/2 fazės klinikinis tyrimas, kuriame buvo lygintas palbociklibo-letrozolo derinio ir letrozolo veiksmingumas ir saugumas pomenopauzinio laikotarpio pacientėms, sergančioms ER+/HER2- metastazavusiu krūties vėžiu, kurios anksčiau nebuvo gydytos dėl pažengusio ar metastazavusio krūties vėžio.

1 fazės tikslas buvo įvertinti palbociklibo, skiriamo kartu su letrozolu saugumą ir nustatyti rekomenduojamą 2 fazės dozę. Remiantis rezultatais, 2 fazėje buvo nuspręsta skirti 125 mg palbociklibo per os vieną kartą per dieną 3 savaites iš eilės, po to darant vienos savaitės pertrauką (28 dienų ciklas). Letrozolas buvo skiriamas 2,5 mg doze vieną kartą per dieną nepertraukiamai.

2 fazėje pacientai buvo nuosekliai įtraukiami į dvi kohortas, siekiant įvertinti palbociklibo ir letrozolo aktyvumą bei ar pagal biomarkerius cikliną D1 ir p16 galima atrinkti pogrupius, kurie galėtų gauti daugiau naudos iš gydymo minėtu deriniu. 1 kohorta buvo sudaryta remiantis vien ER+/HER2- statusu. 2 kohorta buvo sudaryta pagal ER+/HER2- statusą ir ciklino D1 amplifikaciją ir/ar p16 netekimu.

## Tyrimo metu taikytas gydymas

Palbociklibo-letrozolo grupės pacientams buvo skiriamas palbociklibas 125 mg vieną kartą per dieną per burną tris savaites iš eilės, po to darant 1 savaitės pertrauką bei letrozolas 2,5 mg vieną kartą per dieną be pertraukų. Letrozolo grupės pacientėms buvo skiriamas letrozolas 2,5 mg vieną kartą per dieną be pertraukų.

Gydymas buvo tęsiamas iki ligos progresavimo, nepriimtino toksiškumo, atsisakymo dalyvauti tyrime ar mirties. Kryžminis perėjimas nebuvo galimas.

### Pagrindiniai įtraukimo kriterijai

- 18 metų ar vyresnės moterys;
- pomenopauzinis laikotarpis, remiantis:
  - ankstesniu abipusiu kiaušidžių pašalinimu
  - amenorėja moterims 60 metų amžiaus ar vyresnėms
  - amenorėja ne trumpiau nei 12 mėnesių jaunesnėms nei 60 metų pacientėms, kurios nebuvo gydomos chemoterapija, tamoksifenu, toremifenu, kiaušidžių supresine terapija ir kurių folikulus stimuliuojančio hormono ir estradiolio kiekis atitinka pomenopauzines normas
- histologiškai ar citologiškai patvirtinta vietiškai atsinaujinusi krūties adenokarcinoma, kai negalima išgydanti rezekcija ar radioterapija arba metastazavusi krūties adenokarcinoma
- Estrogenų receptoriams teigiamas (ER+) navikas
- HER2- navikas
- 2 kohortos pacientams – ciklino D1 amplifikacija ar p16 netekimas
- išmatuojama liga pagal RECIST 1.0 kriterijus
- funkcinė būklė pagal ECOG 0 arba 1

### Pagrindiniai neįtraukimo kriterijai

- metastazės galvos smegenyse, stuburo kanalo kompresija anamnezėje, karcinomatosis meningitas, leptomeninginė liga;
- didelės apimties chirurginė operacija per 3 savaites iki tyrime skirtą gydymo;
- anksčiau gydyti (neo)adjuvantiniu letrozolu, jei liga atsinaujino per 12 mėnesių po gydymo pabaigos; ankstesnis gydymas bet kuriuo CDK inhibitoriumi; bet kokia metastazavusio krūties vėžio priešvėžinė terapija (išskyrus radioterapiją, kuri apėmė <25 proc. kaulų čiulpų 2 savaitės iki pradant tyrime skirtą gydymą);
- įtraukimo į tyrimą metu pacientai gydyti bet kokia priešvėžine terapija, skirta metastazavusiam krūties vėžiui, bet koks eksperimentinis gydymas kaip kito klinikinio tyrimo dalis, terapinės antikoagulantų dozės (mažos antikoagulantų dozės, skirtos giliųjų kojų venų trombozei, mažos molekulinės masės heparinai ir aspirinas buvo leidžiami)

### Pagrindinė vertinamoji baigtis

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo IBLP tyrėjų vertinimu, kuri buvo apibrėžta kaip laikas nuo randomizacijos iki radiologinio ligos progresavimo ar mirties tyrimo metu. Progresavimas buvo vertinamas įvertinant navikinio pažeidimo matmenis pagal RECIST 1.0 kriterijus.

Vertinimas buvo atliekamas per 28 dienas nuo priskirto gydymo paskyrimo, antrojo ciklo pabaigoje ir kas antro ciklo pirmąją dieną pradant nuo 4-o ciklo. Ligos vertinimas taip pat buvo kartojamas pasitraukimo iš tyrimo metu ar baigus gydymą, ar įtarus ligos progresavimą kliniškai, taip pat siekiant patvirtinti dalinį ar visišką atsaką praėjus bent 4 savaitėms nuo atsako dokumentavimo.

### Statistinės analizės ypatumai

Pagrindinių ir antrinių vertinamųjų baigčių analizė atlikta visų randomizuotų pacientų populiacijoje (angl. *intention-to-treat population*). Pacientų praneštos vertinamosios baigtys buvo vertinamos tik tų pacientų, kurie užpildė klausimynus. Klausimynų užpildymo dažnis pateiktas visų randomizuotų pacientų populiacijoje. Saugumo vertinamosios baigtys vertintos tiems pacientams, kurie gavo bent vieną priskirto vaisto dozę.

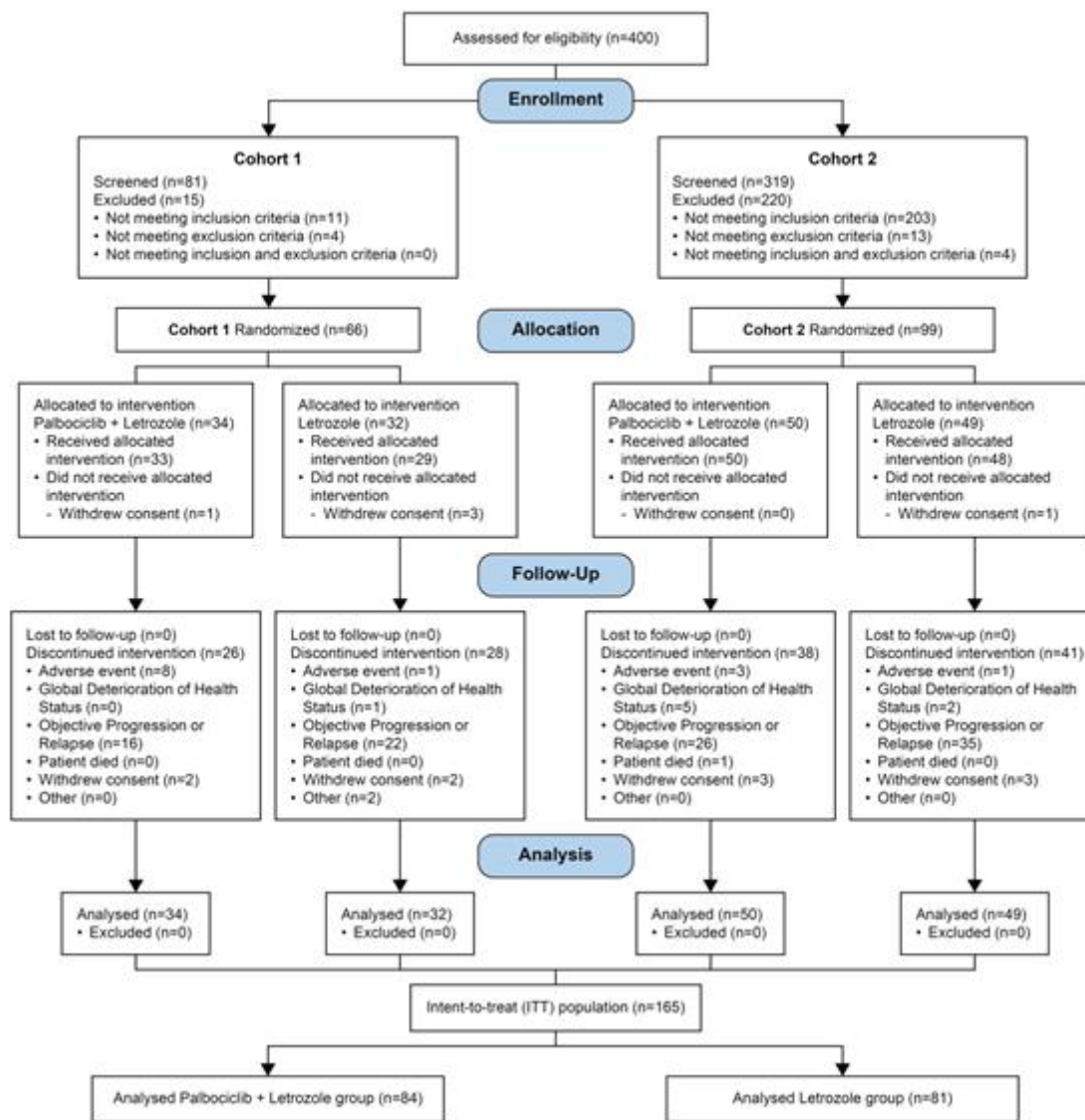
Buvo apskaičiuota, kad įvykus 95 ligos progresavimo įvykiams tyrimas turėtų 98 proc. galią nustatyti RS lygų 0,50, kai vienpusė alfa reikšmė  $\alpha=0,1$  arba 75 proc. galią nustatyti rizikos santykį lygų 0,67. Įtraukimo į tyrimą sustabdymo metu, 165 pacientai buvo randomizuoti per abi grupes.

Imties dydžio apskaičiavimas paremtas nepriimtina didele alfa reikšme (vienpusė  $\alpha=0,1$ ). IBLP buvo analizuojamas, taikant *Kaplan-Meier* metodą. IBLP tarp grupių lygintas naudojant

stratifikuotą *log rank* testą. Rizikos santykis apskaičiuotas pagal *Cox* proporcingųjų rizikų regresijos modelį.

### Pacientų pasiskirstymas

Pav. 3.11.1.1. Pacientų pasiskirstymas klinikiniam tyrimo PALOMA-1.



### Tiriamųjų charakteristika

Pradinės tiriamųjų charakteristikos klinikiniam tyrimo PALOMA-1 pateiktos žemiau esančioje lentelėje (Lentelė 3.11.3.1)

Lentelė 3.11.3.1. Pradinės tiriamųjų charakteristikos klinikiniam tyrimo PALOMA-1.

| Tyrimas                      | Eksperimentinis gydymas                     | Palyginamasis gydymas         |
|------------------------------|---|-------------------------------|
| <b>PALOMA-1</b><br>(n = 165) | <b>Palbociklibas-letrozolas</b><br>(n = 84) | <b>Letrozolas</b><br>(n = 81) |
| Amžiaus mediana, metai       | 63 (54-71)                                  | 64 (56-70)                    |
| ECOG būklė                   |   |                               |
| 0                            | 46 (55%)                                    | 45 (56%)                      |

| Tyrimas                               | Ekspirimentinis gydymas | Palyginamasis gydymas |
|---------------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| I                                     | 38 (45%)                | 36 (44%)              |
| Ligos stadija                         |                         |                       |
| III                                   | 2 (2%)                  | 1 (1%)                |
| IV                                    | 82 (98%)                | 80 (99%)              |
| Ligos vieta                           |                         |                       |
| Visceralinė                           | 37 (44%)                | 43 (53%)              |
| Tik kaulų                             | 17 (20%)                | 12 (15%)              |
| Ne visceralinė                        | 30 (36%)                | 26 (32%)              |
| Laiko be ligos intervalas             |                         |                       |
| >12 mėnesių                           | 25 (30%)                | 30 (37%)              |
| ≤12 mėnesių ar de novo pažengusi liga | 59 (70%)                | 51 (63%)              |
| Tik de novo pažengusi liga            | 44 (52%)                | 37 (46%)              |
| Ankstesnis sisteminis gydymas         |                         |                       |
| Joks                                  | 44 (52%)                | 37 (46%)              |
| Chemoterapija                         | 34 (40%)                | 37 (46%)              |
| Hormonoterapija                       | 27 (32%)                | 28 (35%)              |
| Tamoksifenas                          | 24 (29%)                | 24 (30%)              |
| Anastrozolas                          | 8 (10%)                 | 11 (14%)              |
| Letrozolas                            | 2 (2%)                  | 1 (1%)                |
| Eksemestanas                          | 4 (5%)                  | 2 (2%)                |

### Rezultatai

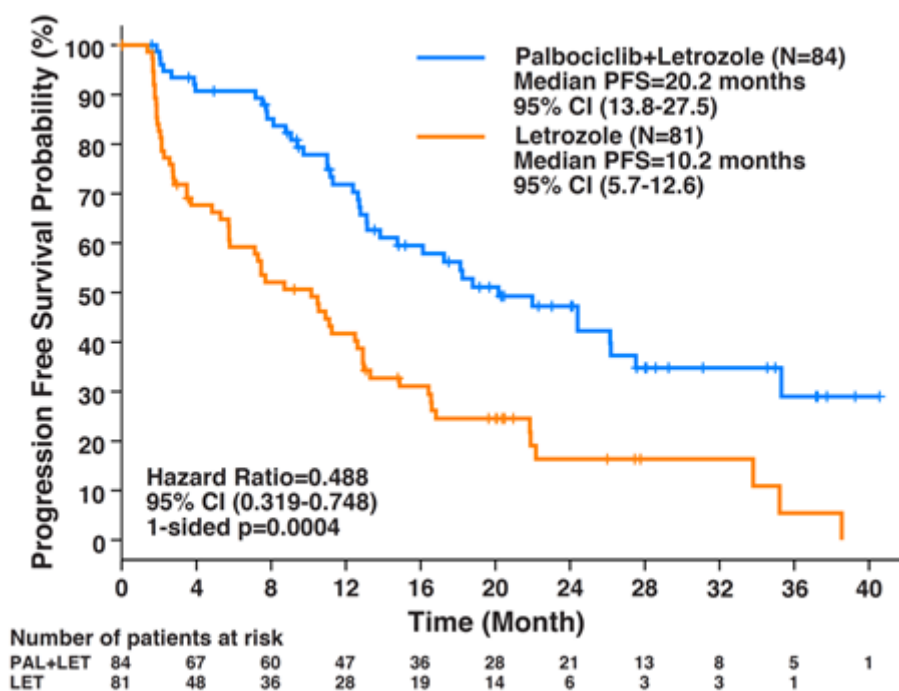
IBLP mediana tyrėjų vertinimu palbociklibo-letrozolo grupėje buvo 20,2 mėn. (95 proc. PI 13,8 - 27,5), o letrozolo grupėje - 10,2 mėn. (95 proc. PI 5,7 - 12,6), ligos progreso arba mirties RS 0,488 (95 proc. PI 0,319 - 0,748, vienas p = 0,0004) (**Klaida! Nerastas nuorodos šaltinis.; Klaida! Nerastas nuorodos šaltinis.**).

Lentelė 3.11.4.1. IBLP tyrėjų vertinimu klinikiniame tyrime PALOMA-1

| Baigtis   | Palbociklibas-letrozolas (n = 84)        | Letrozolas (n = 81) |
|---|--|---------------------|
| <b>IBLP</b>   |  |                     |
| IBLP mediana, mėnesiai (95 proc. PI) – tyrėjų vertinimu         | 20,2 (13,8 - 27,5)                       | 10,2 (5,7 - 12,6)   |
| Ligos progreso arba mirties RS (95 proc. PI) – tyrėjų vertinimu | 0,488 (0,319 - 0,748, vienas p = 0,0004) |                     |

IBLP – išgyvenamumas be ligos progresavimo, PI – pasikliautinas intervalas, RS – rizikos santykis

Pav. 3.11.4 1. Lentelė 3.11.4.1. IBLP tyrėjų vertinimu klinikiniame tyrime PALOMA-1



Antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai pateikti žemiau esančioje lentelėje (Lentelė 3.11.6.1).

Lentelė 3.11.6.1. Antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai klinikiniame tyrime PALOMA-1.

| Baigtis   | Palbociklibas-letrozolas (n = 84)        | Letrozolas (n = 81)             |
|---|--|---------------------------------|
| <b>IBLP</b>   |  |                                 |
| IBLP mediana, mėn. (95 proc. PI) – nepriklausomo komiteto vertinimu         | 25,7 (17,7 - neįvertinama)               | 14,8 (9,3 - 20,4)               |
| Progresavimo ar mirties RS (95 proc. PI) - nepriklausomo komiteto vertinimu | 0,621 (0,378 - 1,019, vienas p = 0,0286) |                                 |
| <b>Naviko atsakas</b>   |  |                                 |
| OAD, % (95 proc. PI) - ITT  | 43 (32 - 54)                             | 33 (23 - 45), p= 0,13           |
| OAD, % (95 proc. PI) – pacientams su išmatuojama liga                       | 55 (43 - 68)                             | 39 (28 to 52), vienas p = 0,047 |
| Kliniškai naudingas atsakas, % (95 proc. PI)                                | 81 (71–89)                               | 58 (47–69), p= 0,0009           |
| Stabili liga trunkanti bent 24 savaites                                     | 38,1                                     | 24,7                            |
| <b>Laikas iki progresavimo</b>  |  |                                 |
| Laiko iki progresavimo mediana, mėn. – tyrėjų vertinimu                     | 20,2                                     | 10,2                            |
| Progresavimo RS (95 proc. PI) - tyrėjų vertinimu                            | 0,399 (0,265-0,601, p<0,0001)            |                                 |
| Laiko iki progresavimo mediana, mėn. – nepriklausomo komiteto vertinimu     | 25,7                                     | 14,8                            |
| Progresavimo RS (95 proc. PI) - nepriklausomo komiteto                      | 0,621 (95 proc. PI 0,378 - 1,019, ****)  |                                 |
| <b>BI</b>   |  |                                 |
| BI mediana, mėn. (95 proc. PI)  | 37,5 (28,4-nepasiekta)                   | 33,3 (26,4-nepasiekta)          |
| Mirties RS (95 proc. PI)  | 0,897, 95 proc. PI 0,623,1,294, p=0,281  |                                 |

Pacientų praneštos baigtys

Skausmo sunkumas bei kasdienės veiklos trikdydas buvo vertinamas naudojant mBPI-sf visiems randomizuotiems pacientams, kurie užpildė pradinį pacientų praneštų baigčių klausimyną, gavo bent vieną priskirto vaisto dozę ir užpildė bent vieną klausimyną tyrimo metu (tokių pacientų buvo 76/84 palbociklibo-letrozolo grupėje ir 74/81 letrozolo grupėje).

Skausmo stiprumas ir kasdienės veiklos trikdydas abejose grupėse buvo panašus. Vidutinis skausmo stiprumo pokytis lyginant su pradiniu abejose grupėse taip pat buvo panašus

## 6. Palyginamojo saugumo santrauka

### PALOMA-1

Sunkūs nepageidaujami reiškiniai (NR) pasireiškė 21,7 proc. pacientų palbociklibo-letrozolo grupėje ir 6,3 proc., pacientų letrozolo grupėje. 3/4 laipsnio NR pasireiškė 75,9 proc. pacientų palbociklibo-letrozolo grupėje ir 20,8 proc. pacientų letrozolo grupėje. Dažniausi 3/4 laipsnio NR palbociklibo-letrozolo grupėje buvo neutropenija ir leukopenija. Kiti dažni NR buvo anemija, pykinimas, artralgija ir alopecija, bet dauguma jų buvo 1/2 laipsnio.

### PALOMA-2

Sunkūs NR pasireiškė 19,6 proc. pacientų palbociklibo-letrozolo grupėje ir 12,6 proc. pacientų placebo-letrozolo grupėje. 3/4 laipsnio NR pasireiškė 77,5 proc. pacientų palbociklibo-letrozolo grupėje ir 25,2 proc. pacientų placebo-letrozolo grupėje. Dažniausi 3/4 laipsnio NR palbociklibo-letrozolo grupėje buvo neutropenija ir leukopenija. Kiti dažni NR palbociklibo-letrozolo grupėje buvo anemija, pykinimas, artralgija ir alopecija.

NR (nebūtinai priežastiniu ryšiu susiję su skiriamu gydymu), pasireiškė bent 10 proc. tiriamųjų, klinikiniuose tyrimuose PALOMA-1 ir PALOMA-2 pavaizduoti žemiau esančiose lentelėse (Lentelė 3.13.2.1 ir Lentelė 3.13.2.2).

### PALOMA-1

Lentelė 3.13.2.1. NR, pasireiškė bent 10 proc, tiriamųjų, klinikiniame tyrime PALOMA-1

|                    | Palbociklibas-letrozolas (n=83) |            |            | Letrozolas (n=77) |            |            |
|--------------------|---------------------------------|------------|------------|-------------------|------------|------------|
|                    | Visi laipsniai                  | 3 laipsnis | 4 laipsnis | Visi laipsniai    | 3 laipsnis | 4 laipsnis |
| Bet koks NR        | 83 (100)                        | 49 (59,0)  | 14 (16,9)  | 65 (84,4)         | 16 (20,8)  | 0          |
| Neutropenija       | 62 (74,7)                       | 40 (48,2)  | 5 (6,0)    | 4 (5,2)           | 1 (1,3)    | 0          |
| Leukopenija        | 36 (43,4)                       | 16 (19,3)  | 0          | 2 (2,6)           | 0          | 0          |
| Nuovargis          | 34 (41,0)                       | 2 (2,4)    | 2 (2,4)    | 18 (23,4)         | 1 (1,3)    | 0          |
| Anemija            | 29 (34,9)                       | 4 (4,8)    | 1 (1,2)    | 5 (6,5)           | 1 (1,3)    | 0          |
| Pykinimas          | 21 (25,3)                       | 2 (2,4)    | 0          | 10 (13,0)         | 1 (1,3)    | 0          |
| Artralgija         | 19 (22,9)                       | 1 (1,2)    | 0          | 12 (15,6)         | 2 (2,6)    | 0          |
| Alopecisa          | 18 (21,7)                       | NA         | NA         | 2 (2,6)           | NA         | NA         |
| Diarėja            | 17 (20,5)                       | 3 (3,6)    | 0          | 8 (10,4)          | 0          | 0          |
| Karščio pylimas    | 17 (20,5)                       | 0          | NA         | 9 (11,7)          | 0          | NA         |
| Trombocitopenija   | 14 (16,9)                       | 2 (2,4)    | 0          | 1 (1,3)           | 0          | 0          |
| Sumažėjęs apetitas | 13 (15,7)                       | 1 (1,2)    | 0          | 5 (6,5)           | 0          | 0          |
| Dispnėja           | 13 (15,7)                       | 2 (2,4)    | 0          | 6 (7,8)           | 1 (1,3)    | 0          |
| Nazofaringitas     | 13 (15,7)                       | 0          | 0          | 8 (10,4)          | 0          | 0          |
| Nugaros skausmas   | 12 (14,5)                       | 0          | 1 (1,2)    | 12 (15,6)         | 1 (1,3)    | 0          |
| Galvos skausmas    | 12 (14,5)                       | 0          | 0          | 8 (10,4)          | 0          | 0          |
| Vėmimas            | 12 (14,5)                       | 0          | 0          | 3 (3,9)           | 1 (1,3)    | 0          |

|                                     | Palbociklibas-letrozolas (n=83) |            |            | Letrozolas (n=77) |            |            |
|-------------------------------------|---------------------------------|------------|------------|-------------------|------------|------------|
|                                     | Visi laipsniai                  | 3 laipsnis | 4 laipsnis | Visi laipsniai    | 3 laipsnis | 4 laipsnis |
| Astenija                            | 11 (13,3)                       | 2 (2,4)    | 0          | 3 (3,9)           | 0          | 0          |
| Kaulų skausmas                      | 10 (12,0)                       | 1 (1,2)    | 1 (1,2)    | 3 (3,9)           | 0          | 0          |
| Vidurių užkietėjimas                | 10 (12,0)                       | 0          | 0          | 7 (9,1)           | 0          | 0          |
| Kosulys                             | 10 (12,0)                       | 0          | 0          | 8 (10,4)          | 0          | 0          |
| Stomatitas                          | 10 (12,0)                       | 0          | 0          | 2 (2,6)           | 0          | 0          |
| Kraujavimas iš nosies               | 9 (10,8)                        | 0          | 0          | 1 (1,3)           | 0          | 0          |
| Gripas                              | 9 (10,8)                        | 1 (1,2)    | 0          | 1 (1,3)           | 0          | 0          |
| Mioskeletinis skausmas              | 9 (10,8)                        | 1 (1,2)    | 0          | 5 (6,5)           | 0          | 0          |
| Viršutinių kvėpavimo takų infekcija | 9 (10,8)                        | 1 (1,2)    | 0          | 2 (2,6)           | 0          | 0          |

## PALOMA-2

Lentelė 3.13.2.2. NR, pasireiškę bent 10 proc, tiriamųjų, klinikiniam tyrimo PALOMA-2

|                                     | Palbociklibas-letrozolas (n=444) |            |            | Placebas-letrozolas (n=222) |            |            |
|-------------------------------------|----------------------------------|------------|------------|-----------------------------|------------|------------|
|                                     | Visi laipsniai                   | 3 laipsnis | 4 laipsnis | Visi laipsniai              | 3 laipsnis | 4 laipsnis |
| Bet koks NR                         | 439 (98,9)                       | 276 (62,2) | 60 (13,5)  | 212 (95,5)                  | 49 (22,1)  | 5 (2,3)    |
| Neutropenija <sup>(1)</sup>         | 353 (79,5)                       | 249 (56,1) | 46 (10,4)  | 14 (6,3)                    | 2 (0,9)    | 1 (0,5)    |
| Neutropenija                        | 294 (66,2)                       | 207 (46,6) | 38 (8,6)   | 7 (3,2)                     | 1 (0,5)    | 1 (0,5)    |
| Infekcija                           | 265 (59,7)                       | 26 (5,9)   | 3 (0,7)    | 94 (42,3)                   | 7 (3,2)    | 0          |
| Leukopenija <sup>(2)</sup>          | 173 (39,0)                       | 107 (24,1) | 3 (0,7)    | 5 (2,3)                     | 0          | 0          |
| Nuovargis                           | 166 (37,4)                       | 8 (1,8)    | 0          | 61 (27,5)                   | 1 (0,5)    | 0          |
| Pykinimas                           | 156 (35,1)                       | 1 (0,2)    | 0          | 58 (26,1)                   | 4 (1,8)    | 0          |
| Artralgija                          | 148 (33,3)                       | 3 (0,7)    | 0          | 75 (33,8)                   | 1 (0,5)    | 0          |
| Alopecija                           | 146 (32,9)                       | 0          | 0          | 35 (15,8)                   | 0          | 0          |
| Stomatitas <sup>(3)</sup>           | 135 (30,4)                       | 4 (0,9)    | 0          | 30 (13,5)                   | 0          | 0          |
| Diarėja                             | 116 (26,1)                       | 6 (1,4)    | 0          | 43 (19,4)                   | 3 (1,4)    | 0          |
| Kosulys                             | 111 (25,0)                       | 0          | 0          | 42 (18,9)                   | 0          | 0          |
| Anaemija <sup>(4)</sup>             | 107 (24,1)                       | 23 (5,2)   | 1 (0,2)    | 20 (9,0)                    | 4 (1,8)    | 0          |
| Leukopenija                         | 106 (23,9)                       | 63 (14,2)  | 3 (0,7)    | 1 (0,5)                     | 0          | 0          |
| Anaemija                            | 103 (23,2)                       | 23 (5,2)   | 1 (0,2)    | 20 (9,0)                    | 4 (1,8)    | 0          |
| Nugaros skausmas                    | 96 (21,6)                        | 6 (1,4)    | 0          | 48 (21,6)                   | 0          | 0          |
| Galvos skausmas                     | 95 (21,4)                        | 1 (0,2)    | 0          | 58 (26,1)                   | 4 (1,8)    | 0          |
| Karščio pylimas                     | 93 (20,9)                        | 0          | 0          | 68 (30,6)                   | 0          | 0          |
| Sumažėjęs neutrofilų kiekis         | 87 (19,6)                        | 59 (13,3)  | 8 (1,8)    | 7 (3,2)                     | 1 (0,5)    | 0          |
| Vidurių užkietėjimas                | 86 (19,4)                        | 2 (0,5)    | 0          | 34 (15,3)                   | 1 (0,5)    | 0          |
| Bėrimas <sup>(5)</sup>              | 79 (17,8)                        | 4 (0,9)    | 0          | 26 (11,7)                   | 1 (0,5)    | 0          |
| Astenija                            | 75 (16,9)                        | 10 (2,3)   | 0          | 26 (11,7)                   | 0          | 0          |
| Sumažėjęs leukocitų kiekis          | 72 (16,2)                        | 46 (10,4)  | 0          | 4 (1,8)                     | 0          | 0          |
| Trombocitopenija                    | 69 (15,5)                        | 6 (1,4)    | 1 (0,2)    | 3 (1,4)                     | 0          | 0          |
| Vėmimas                             | 69 (15,5)                        | 2 (0,5)    | 0          | 37 (16,7)                   | 3 (1,4)    | 0          |
| Galūnės skausmas                    | 68 (15,3)                        | 1 (0,2)    | 0          | 39 (17,6)                   | 3 (1,4)    | 0          |
| Stomatitas                          | 68 (15,3)                        | 1 (0,2)    | 0          | 13 (5,9)                    | 0          | 0          |
| Sumažėjęs apetitas                  | 66 (14,9)                        | 3 (0,7)    | 0          | 20 (9,0)                    | 0          | 0          |
| Dusulys                             | 66 (14,9)                        | 5 (1,1)    | 0          | 30 (13,5)                   | 3 (1,4)    | 0          |
| Nemiga                              | 66 (14,9)                        | 0          | 0          | 26 (11,7)                   | 0          | 0          |
| Galvos svaigimas                    | 63 (14,2)                        | 2 (0,5)    | 0          | 33 (14,9)                   | 0          | 0          |
| Nazofaringitas                      | 62 (14,0)                        | 0          | 0          | 22 (9,9)                    | 0          | 0          |
| Bėrimas                             | 61 (13,7)                        | 2 (0,5)    | 0          | 22 (9,9)                    | 0          | 0          |
| Viršutinių kvėpavimo takų infekcija | 59 (13,3)                        | 0          | 0          | 25 (11,3)                   | 0          | 0          |



kompensuoti tik pomenopauzinio laikotarpio moterims. Pagrindiniai argumentai - palbociklibo naudą pre- ir perimenopauzinės būklės pacientėms patvirtino SMC ir NICE. Taip pat tokia galimybė numatyta ir atitinkamose ESMO gairėse.

Klinikiniuose tyrimuose naudotas palyginamasis preparatas (letrozolas), nors ir gali būti skiriamas pagal Lietuvoje taikomą praktiką, tačiau nėra laikomas optimaliu palyginamuoju preparatu, kadangi šioms pacientėms taip pat gali būti skiriamas ir abemaciklibas su fulvestrantu arba ribociklibas su aromatazės inhibitoriumi (pre- ir perimenopauzinio laikotarpiu) ar fulvestrantu (po menopauzinio laikotarpiu). Kadangi ribociklibas ir abemaciklibas yra CDK 4/6 inhibitoriai kaip ir palbociklibas, vertinama, kad šie deriniai yra tinkamesni palyginimui.

Pareiškėjo buvo prašoma atlikti netiesioginį palyginimą tarp palbociklibo (su fulvestrantu ir su letrozoliu), abemaciklibo (tik su fulvestrantu), ribociklibo (su letrozoliu prie- ir perimenopauziniame laikotarpyje bei su fulvestrantu pomenopauziniame laikotarpyje) bei gydymo fulvestranto monoterapija, norint pagrįsti palbociklibo klinikinį veiksmingumą.

Pareiškėjas nurodė, kad paraiška buvo teikiama remiantis anksčiau jau teiktomis SMC ir NICE paraiškomis ir atliktais vertinimais. Prašomi palyginimai nebuvo atlikti, todėl jų pateikti negali. Pareiškėjas papildomai pridėjo MAIC palyginimo tarp palbociklibo, ribociklibo ir abemaciklibo (visi – kartu su fulvestrantu) rezultatus, kai terapijos skiriamos jau gydytoms pacientėms. Palyginimas parodė, kad bendrojo išgyvenamumo skirtumas tarp lyginamų terapijų nėra reikšmingas. Palyginimas atliktas remiantis klinikinių tyrimų Paloma-3, Monarch2 ir MONALEESA-3 rezultatais. Tarnybos vertinimu, šis palyginimas nėra aktualus palbociklibo ir letrozolio derinio klinikiniam veiksmingumui pagrįsti. Kitų aktualių palyginimų taip pat nepateikta.

## 2. TYRIMŲ KOKYBĖS IR REZULTATŲ PRITAIKYMO LIETUVOS PRAKTIKAI APIBENDRINIMAS

Farmakoterapinė grupė: antinavikiniai vaistiniai preparatai, baltymų kinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01XE33.

### Veikimo mechanizmas

Palbociklibas – tai ypač selektyvus grįžtamojo poveikio nuo ciklino priklausomų 4 ir 6 tipų kinazių (angl. *Cyclin-Dependent Kinases*, *CDK*) inhibitorius. Ciklinas D1 ir CDK4 bei CDK6 veikia įvairius antrinius signalų perdavimo procesus, skatinančius ląstelių vešėjimą.

### Farmakodinaminis poveikis

Dėl CDK4 ir CDK6 slopinimo palbociklibas sumažina ląstelių vešėjimą blokuodamas perėjimą iš ląstelės ciklo fazės G1 į fazę S. Atliekant palbociklibo bandymus su profiliuotų molekulių krūties vėžio ląstelių linijų plokštėmis nustatyta, kad šis preparatas – labai aktyvi medžiaga prieš latakinių krūties vėžį, ypač prieš ER teigiamą krūties vėžį. Tirtose ląstelių linijose retinoblastomos (Rb) išnykimas buvo susijęs su palbociklibo aktyvumo išnykimu. Tačiau pakartotino tyrimo su naujais auglio pavyzdžiais metu, sąsajų su RBI ekspresija ir auglio atsaku nerasta. Tuo pačiu, nerasta sąsajų tiriant atsaką į palbociklibą *in vivo* modeliuose su paciento išvestine ksenografija (PDX modeliai). Turimi klinikiniai duomenys pateikti poskyryje apie klinikinį veiksmingumą ir saugumą.

### Pateiktų klinikinių tyrimų rezultatų apžvalga

PALOMA-2 – tai tarptautinis, daugiacentris, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas 3 fazės klinikinis tyrimas, kuriame buvo lygintas palbociklibo ir letrozolo derinio bei placebo ir letrozolo derinio veiksmingumas ir saugumas pomenopauzinio laikotarpio pacientėms, sergančioms lokaliai progresavusiu arba metastazavusiu krūties vėžiu, kuriame HR teigiami, o HER2 rodmuo neigiamas. Pagrindinė vertinamoji baigtis šiame tyrime buvo IBLP tyrėjų vertinimu. Po 23 mėnesių stebėjimo medianos, IBLP tyrėjų vertinimu palbociklibo-letrozolo grupėje buvo 24,8 (22,1 - neįvertinama), o placebo – letrozolo grupėje - 14,5 (95 proc. 12,9 - 17,1), ligos progresavimo ar mirties RS 0,576 (0,463 - 0,718, vienpusė  $p < 0,000001$ ). Remiantis atnaujintos analizės duomenimis (37,6 mėn.

stebėjimo mediana palbociklibo-letrozolo grupėje ir 37,3 mėn. stebėjimo mediana placebo-letrozolo grupėje), IBLP mediana tyrėjų vertinimu palbociklibo-letrozolo grupėje buvo 27,6 mėn. (95 proc. PI 22,4 – 30,3 mėn.), o placebo-letrozolo grupėje 14,5 mėn. (95 proc. PI 12,3–17,1), (RS, 0,563 (95 proc. PI 0,461–0,687);  $P < 0,0001$ ). Galutinės IBLP analizės metu buvo taip pat buvo atlikta ir tarpinė BI analizė. Ši analizė buvo atlikta įvykus 133 mirtims abejuose grupėse, o tai atitiko apie 34 proc. mirčių reikalingų galutinei BI analizei. Paraiškoje nurodyta, kad nebuvo galima pateikti išvadų apie BI dėl nepakankamos duomenų brandos, bet buvo pažymėta, kad iš anksto numatytas reikšmingumo lygmuo nebuvo pasiektas, todėl BI duomenys turi būti renkami iki numatytos galutinės BI analizės.

1/2 fazės klinikiniam tyrimui PALOMA-1 bendrojo išgyvenamumo medianos tarp palbociklibo-letrozolo ir letrozolo grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė, tačiau tyrimas neturėjo pakankamai galios skirtumui (jei jis iš tikrųjų yra) nustatyti.

Abiejuose vertinimuose pateiktuose klinikinuose tyrimuose pagrindinė vertinamoji baigtis buvo IBLP tyrėjų vertinimu. Tai netiesioginė vertinamoji baigtis. Abiejuose klinikinuose tyrimuose palbociklibo-letrozolo derinys statistiškai reikšmingai pailgino IBLT tyrėju vertinimu: PALOMA-2 - **27,6** mėn. (95 proc. PI 22,4 – 30,3 mėn.), o placebo-letrozolo grupėje **14,5** mėn. (95 proc. PI 12,3–17,1), (RS, **0,563** (95 proc. PI 0,461–0,687);  $P < 0,0001$ ), PALOMA-1 - **20,2** mėn. (95 proc. PI 13,8 - 27,5), o letrozolo grupėje - **10,2** mėn. (95 proc. PI 5,7 - 12,6), ligos progreso arba mirties **RS 0,488** (95 proc. PI 0,319 - 0,748, vienas p = 0,0004). Pažymėtina, kad IBLP aklo nepriklausomo komiteto vertinimu, klinikiniam tyrimui PALOMA-1 statistiškai reikšmingai tarp palbociklibo-letrozolo ir letrozolo grupių nesiskyrė (25,7 (17,7 - neįvertinama) vs 14,8 (9,3 - 20,4), RS 0,621 (0,378 - 1,019, vienas p = 0,0286)). Kadangi IBLP yra netiesioginė vertinamoji baigtis, nustatytas statistiškai reikšmingas pranašumas negali būti laikomas ir kliniškai reikšmingu.

Palbociklibo pranašumo pagal tiesiogines vertinamąsias baigtis (BI, gyvenimo kokybė), kurios buvo vertintos klinikinuose tyrimuose PALOMA-1 ir PALOMA-2, nustatyta nebuvo. Atkreipiamas dėmesys, kad klinikinis tyrimas PALOMA-2 vis dar yra tęsiamas, kol bus surinkti bendrajam išgyvenamumui įvertinti reikalingi duomenys.

Pareiškėjo buvo prašoma, jei įmanoma, pateikti naujesnius BI tarpinės analizės duomenis. Pareiškėjas nurodė, kad naujesnių duomenų nėra, tačiau pateikė realius išgyvenamumo dažnio tam tikrais laikotarpiais duomenis (**Klaida! Nerastas nuorodos šaltinis.**).

Lentelė 3.13.4.1. Pacientų charakteristikos ir išgyvenamumo dažnis tam tikru laikotarpiu

Table 1. Patient characteristics and overall survival (OS)

| Variable  | PB+LE<br>(N=766) | LE alone<br>(N=622) |
|---|------------------|---------------------|
| Median age (IQR), years   | 66.0 (58.0–73.0) | 70.0 (61.0–79.0)    |
| White (%)   | 68.3             | 68.0                |
| Median number of metastatic sites (n)   | 2.0              | 2.0                 |
| Bone-only disease (%)   | 27.7             | 31.2                |
| Visceral disease (%)  | 52.9             | 49.4                |
| <i>De novo</i> MBC (%)  | 41.5             | 39.4                |
| Median follow-up (95%CI), months  | 22.0 (20.5–23.7) | 19.0 (16.7–21.2)    |
| Percent of events censored (%)  | 79.9             | 70.6                |
| Estimated OS rate (%)   |                  |                     |
| 6 months  | 95.9             | 88.9                |
| 12 months   | 91.3             | 84.6                |
| 24 months   | 81.2             | 70.8                |
| 36 months   | 72.0             | 60.6                |
| PB+LE= Palbociclib plus letrozole; LE= Letrozole alone; CI = Confidence interval; IQR = interquartile range |                  |                     |

Šis tyrimas suteikia informacijos apie bendrojo išgyvenamumo tendenciją, gydant palbociklibo ir letrozolio deriniu lyginant su letrozoliu vienu.

#### Praktiniai vartojimo privalumai ir trūkumai

Palbociklibas yra geriamasis vaistinis preparatas, todėl pacientės jį galės vartoti ambulatoriškai. Prieš paskiriant gydymą palbociklibu ir kiekvieno ciklo pradžioje bei pirmųjų 2 ciklų 15-ąją parą arba atsižvelgiant į klinikines indikacijas reikia atlikti bendrąjį kraujo tyrimą. Pacientams, per pirmuosius 6 ciklus patyrusiems ne didesnio kaip 1-ojo arba 2-ojo laipsnių neutropeniją, per tolesnius ciklus reikia kas 3 mėnesius stebėti visų kraujo kūnelių skaičius prieš pradėdant ciklą ir kai reikia pagal klinikines indikacijas.

## 8. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Pacientų organizacija Onkologija.lt pateikė duomenis apie palbociklibą, skirtą išplitusiam ER+/HER2- krūties vėžiui gydyti kartu su aromatazės inhibitoriais.

## 9. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Gydytojų organizacijos nepateikė duomenų apie palbociklibą, skirtą išplitusiam ER+/HER2- krūties vėžiui gydyti kartu su aromatazės inhibitoriais.

## 10. FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO APIBENDRINIMAS

Ekonominės analizės tikslas yra įvertinti palbociklibo ir letrozolo derinio skyrimą HR teigiamo, HER2 neigiamo progresavusio ar metastazavusio krūties vėžio gydymui. Analizėje buvo nagrinėti PALOMA-1 ir PALOMA-2 klinikinių tyrimų pacientai – t.y. postmenopauzinės būklės moterys, sergančios lokaliai progresavusiu krūties vėžiu arba metastazavusiu HR-teigiamu, HER2-neigiamu krūties vėžiu, kurioms dėl pažengusios stadijos ligos dar nebuvo taikyta sisteminė terapija. **Nagrinėti pacientai neatitinka paraiškoje pateiktos indikacijos, nes nagrinėjamos tik postmenopauzinės būklės moterys, o Ibrance norima kompensuoti nepriklausomai nuo menopauzės statuso.**

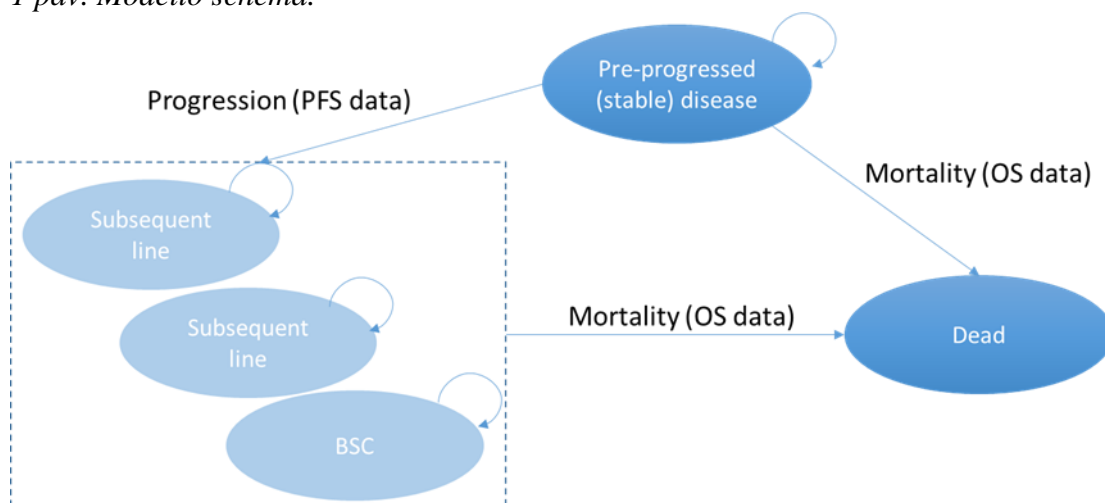
Pagrindiniu palyginamuoju gydymu paraiškoje buvo pasirinkta terapija letrozolu (šis palyginamasis gydymas naudotas PALOMA-1 ir PALOMA-2 tyrimuose). Pagal Lietuvoje taikomą klinikinę praktiką, letrozolas gali būti skiriamas, tačiau šis vaistas dabartinėje situacijoje **nėra laikomas optimaliu palyginamuoju preparatu**, kadangi šioms pacientėms taip pat gali būti skiriamas abemaciklibas su fulvestrantu arba ribociklibas su aromatazės inhibitoriumi (pre- ir perimenopauziniu laikotarpiu) ar fulvestrantu (pomenopauziniu laikotarpiu). Kadangi ribociklibas ir abemaciklibas yra CDK 4/6 inhibitoriai kaip ir palbociklibas, vertinama, kad šie deriniai yra tinkamesni palyginimui Pareiškėjo buvo prašoma pateikti aktualius palyginimus, tačiau Pareiškėjas tinkamų palyginimų nepateikė ir neatnaujino ekonominės analizės.

Analizė atliekama iš PSDF biudžeto perspektyvos, įtraukti tiesiogiai su sveikatos sistema susiję kaštai, taikomos Lietuvoje galiojančios paslaugų ir vaistų kainos. Nėra įtrauktos paciento išlaidos, nevertinamas socialinės išlaidos bei produktyvumo praradimai. **Tai atitinka reikalavimus.**

Taikoma 40 metų gyvenimo perspektyva, kai tiriamųjų pacienčių vidutinis amžius yra 63 metai (PALOMA-1 tyrimo pacienčių amžius). Tarnyba laiko, jog 40 metų laiko perspektyva galėtų būti laikoma per ilga, tačiau taikant trumpesnę laiko perspektyvą (15 metų) analizės rezultatas pakinta nežymiai. Dėl šios priežasties **laikoma, kad toks laikotarpis yra pakankamas**, siekiant atspindėti viso gyvenimo laiko perspektyvą, atsižvelgiant į analizės populiacijos amžių.

Modelis remiasi trijų sveikatos būklių išskaidyto išgyvenamumo (angl. *partitioned-survival*) [pagal plotą po kreive] Markovo modeliu, kuris buvo sukurtas Microsoft Excel® bazėje. Modelį sudaro trys būklės: stabili liga; progresavusi liga ir mirtis (1 pav.).

1 pav. Modelio schema.



Pacientės gaudavo iki keturių eilių tolesnių terapijų, o po to buvo taikoma geriausia palaikomoji priežiūra (angl. *best supportive care, BSC*). Į kiekvieną tolesnį gydymą pereinavo apie 75% pacienčių, o apie 25% gaudavo BSC (geriausią palaikomąją priežiūrą).

Daroma prielaida, kad pacientės modelyje iki ligos progresavimo gaudavo gydymą palbociklibu su letrozolu arba letrozolo monoterapiją. Pacientės galėjo išlikti stabilios būklėje, jų liga galėjo progresuoti arba jos galėjo mirti. Iki ligos progresavimo modelyje nebuvo keičiamas paskirtas gydymas.

Ligai progresuojant pacientės nutraukdavo gydymą ir pereinavo į progresuojančios ligos (po progresavimo) būklę. Modelyje laikomasi prielaidos, kad kiekvienos terapijos po ligos progresavimo (tolesnės eilės) trukmė buvo iki 6 ciklų [3]. Po keturių gydymo eilių pacientas gaudavo BSC iki mirties, taip pat buvo patiriami su terminaline stadija susiję kaštai per paskutines dvi gyvenimo savaites [4]. Mirties tikimybė priklausoma nuo laiko ir grindžiama Kaplan-Meier BI kreive atitinkamai gydymo grupei (palbociklibas su letrozolu arba letrozolu).

Ciklo trukmė buvo 28 dienos, pagal vaistų skyrimo režimą tiek intervencinio gydymo, tiek palyginamojo gydymo grupėse. Kiekvieni metai modelyje turi 13 ciklų.

Tarnyba laiko, jog modeliavimo **pasirinkimas yra pagrįstas** ir modelio struktūra yra tinkama farmakoekonominės analizės rezultatams įvertinti. Modelyje neįtraukiamas šališkumas. Dauguma prielaidų alternatyvų nagrinėjamos jautrumo analizėje.

## KLINIKINIAI ĮRODYMAI

Klinikinių įrodymų šaltinis buvo PALOMA-1 ir PALOMA-2 klinikiniai tyrimai, PALOMA-1 tyrimas yra II fazės tyrimas, su nedidele imtimi (165 pacientai), PALOMA-2 tyrimas yra III fazės, kurio imtis – 666 pacientai. Tarnyba laiko, jog rezultatai, gauti PALOMA-2 tyrime yra patikimesni, nes šis tyrimas yra aklas ir šio tyrimo imtis yra reikšmingai didesnė. Vis dėlto Bendro išgyvenamumo (BI) analizė PALOMA-2 tyrime šiuo metu yra nepabaigta, duomenys yra nebradūs.

## Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP)

1 lentelėje pavaizduota išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana, nustatyta PALOMA-1 bei PALOMA-2 klinikiniuose tyrimuose.

Pareiškėjas teigia, jog NICE tarnybai pateiktoje Paraiškoje, vertintojai atkreipė dėmesį, kad IBLP vertinimui buvo naudojami duomenys iš vieno tyrimo (PALOMA-2), o BI vertinimui iš kito -

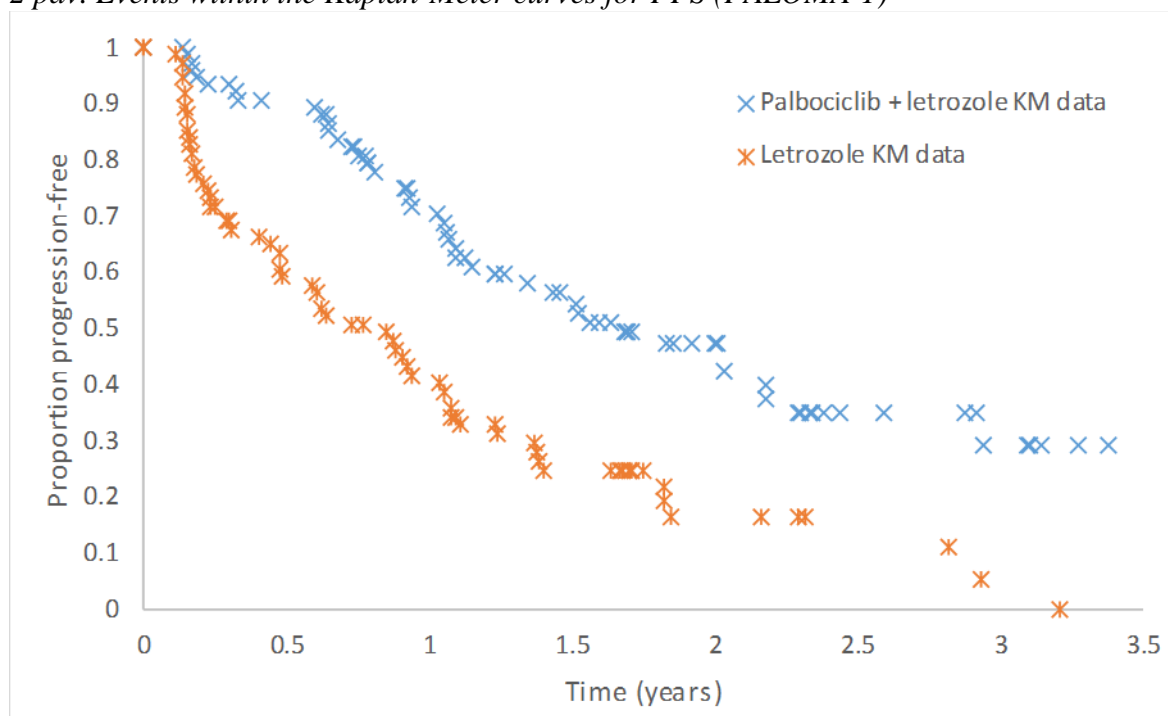
(PALOMA-1). Laikoma, jog tokia vertinimo metodologija yra **klaidinga**, nes rezultatai abiejuose tyrimuose yra nepriklausomi [5,6]. Pagrindinio atvejo analizėje naudojami **IBLP duomenys iš PALOMA-1** klinikinio tyrimo, todėl ir **BI duomenys** turi būti naudojami iš PALOMA-1 tyrimo. Tarnyba vertina, jog šioje situacijoje nėra aišku ar tikslesni rezultatai yra gaunami naudojant PALOMA-1 ir PALOMA-2 tyrimo duomenis IBLP ir BI įvertinimui ar naudojant tik PALOMA-1 tyrimo duomenis (**dėl mažos imties gaunami platūs pasiklovimo intervalai**)

1 lentelė. Išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana

| Išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana (IBLP) | Palbociklibas+letrozolas<br>PALOMA-1 n=84<br>PALOMA-2 n=444 | Letrozolas<br>PALOMA-1 n=81<br>PALOMA-2 n=222 |
|---|---|---|
| Tyrėjų įvertinta PALOMA-1 (95%PI)                 | 20,2 (13,8-27,5)  | 10,2 (5,7-12,6)                               |
| BICR įvertinta PALOMA-1 (95%PI)                   | 25,7 (17,7 -)   | 14,8 (9,3-20,4)                               |
| Tyrėjų įvertinta PALOMA-2 (95%PI)                 | 24,8 (22,1-)  | 14,5 (12,9-17,1)                              |
| BICR įvertinta PALOMA-2 (95%PI)                   | 30,5 (27,4 -)   | 19,3 (16,4-30,6)                              |

Kaplano-Mėjerio IBLP kreivė PALOMA-1 tyrime, letrozolą vartojančių pacientų grupei buvo baigtinė. Pagrindinio atvejo analizei naudojama KM kreivė letrozolą vartojančių pacientų grupėje. Palbociklibą ir letrozolą vartojančių pacientų grupėje duomenys nebuvo baigtiniai (29% pacientų liko neprogresavusios ligos būklėje). 2 pav.

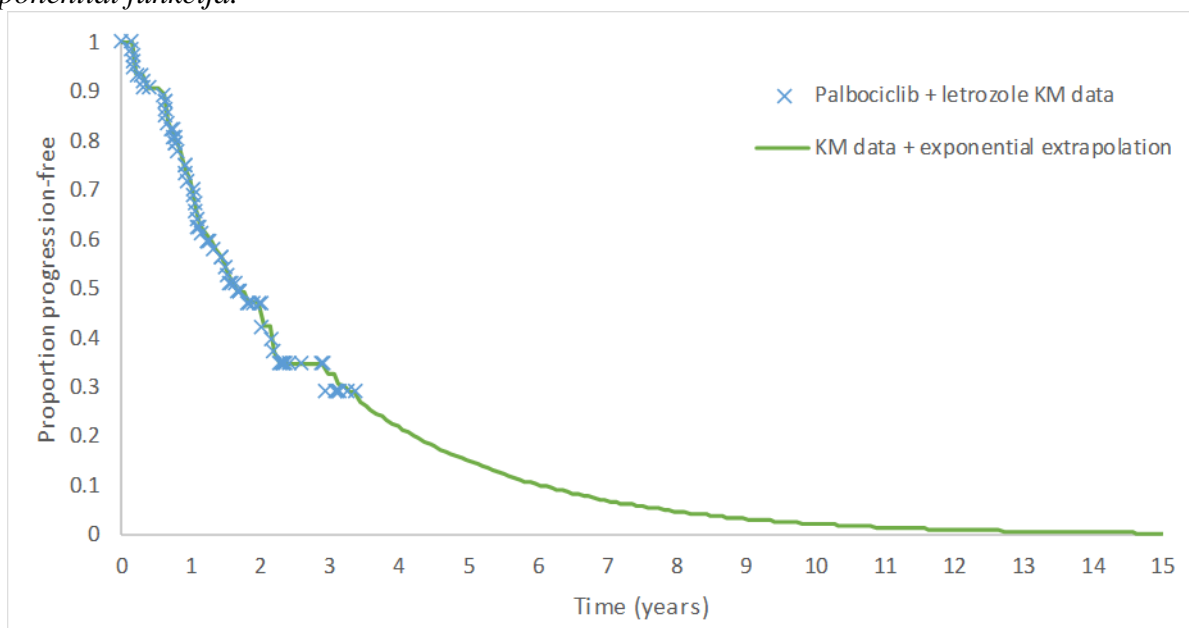
2 pav. Events within the Kaplan-Meier curves for PFS (PALOMA-1)



Palbociklibą ir letrozolą vartojančių pacientų grupėje pagrindinio atvejo analizėje naudojami duomenys iš Kaplano - Mėjerio IBLP kreivės - PALOMA-1 tyrimo. Kreivės pabaiga prognozuojama naudojant **parametrinį - exponential - kriterijų**. Kaplano-Mėjerio kreivė, kurios pabaiga prognozuojama pagal exponential kriterijų, pavaizduota 3 pav. Tarnybos vertinimu, **Paraiškoje trūksta pagrindimo, kodėl pagrindinio atvejo analizei IBLP vertinimui palbociklibą ir letrozolą vartojančių pacientų grupei buvo naudojamas exponential parametrinis modelis. Vertinant pagal pateiktus AIC ir BIC kriterijus (AIC ir BIC pateikti visam duomenų rinkiniui, o ne palbociklibo – letrozolo kreivės pabaigai), yra tinkamesnių parametrinių funkcijų. Vis dėlto, šioje situacijoje, Tarnyba neturi pakankamai duomenų įvertinti, kuri pasiskirstymo funkcija būtų**

tinkamiausia palbociklibo-letrozolo kreivės pabaigai. Trūksta argumentų exponential funkcijos pasirinkimui (3 pav.) Modelyje KM+exponential parametrinės funkcijos situacijoje, nėra galimybės keisti funkciją, kuri tęstų KM kreivę, todėl kitų situacijų patikrinti Tarnyba negali.

3 pav. Palbociklibą ir letrozolą vartojančių pacientų grupės KM kreivė (PALOMA-1 tyrimas) su exponential funkcija.



**Scenarijų analizėje naudojamos pilnos parametrinių funkcijų kreivės.** Parametrinės funkcijos pasirenkamos pagal AIC ir BIC kriterijus [7].

PALOMA – 1 tyrimas: pagal AIC ir BIC kriterijus, tinkamiausios funkcijos **palbociklibą ir letrozolą** vartojančių pacientų grupei buvo log-logistic, log normal ir Weibull funkcijos. **Letrozolą** vartojančių pacientų grupei tinkamiausia funkcija buvo **log normal**.

PALOMA – 2 tyrimas: pagal AIC ir BIC kriterijus, tinkamiausios funkcijos palbociklibą ir letrozolą vartojančių pacientų grupei buvo log-logistic, Weibull. Letrozolą vartojančių pacientų grupei tinkamiausios funkcijos buvo log-normal ir Weibull. 3 pav. Pavaizduoti IBLP modeliai, ekstrapoliuojant duomenis iš PALOMA-1 klinikinio tyrimo. Pagal Pareiškėją - tinkamiausia pasiskirstymo funkcija PALOMA-1 tyrimo IBLP vertinimui buvo log-normal, o PALOMA-2 – Weibull funkcija. Ekstrapoliuoti PALOMA – 1 ir PALOMA – 2 tyrimų IBLP duomenų rezultatai pavaizduoti 3 lentelėje.

3 lentelė. Ekstrapoliuoti IBLP duomenys

| Measure                                   | Exponential | Weibul | Log-normal | Log-logistic | Gompertz | Generalised gamma | Kaplan Meier |
|---|-------------|--------|------------|--------------|----------|-------------------|--------------|
| <i>PALOMA-1: IBLP vidurkis (mėnesiai)</i> |             |        |            |              |          |                   |              |
| PAL+LET                                   | 31,6        | 28,8   | 37,1       | 41,4         | 26,2     | 32,5*             |              |
| LET+PBO                                   | 13,3        | 13,4   | 15,4       | 21,5         | 13,4     | **                |              |
| <i>PALOMA-1: IBLP mediana (mėnesiai)</i>  |             |        |            |              |          |                   |              |
| PAL+LET                                   | 21,9        | 21,8   | 20,9       | 20,8         | 22,2     | 21,1              | 20,2         |
| LET+PBO                                   | 9,2         | 9,4    | 8,2        | 8,2          | 9,1      | 8,4               | 10,2         |
| <i>PALOMA-2: IBLP vidurkis (mėnesiai)</i> |             |        |            |              |          |                   |              |
| PAL+LET                                   | 36,6        | 32,4   | 58,9       | 67,3         | 27,3     | 36,2              |              |
| LET+PBO                                   | 21,1        | 20,6   | 29,1       | 40,0         | 19,0     | 24,8              |              |
| <i>PALOMA-2: IBLP mediana (mėnesiai)</i>  |             |        |            |              |          |                   |              |
| PAL+LET                                   | 25,3        | 24,1   | 25,5       | 24,5         | 24,2     | 24,4              | 24,8         |
| LET+PBO                                   | 14,6        | 14,9   | 13,8       | 14,1         | 15,0     | 14,0              | 14,5         |

Apibendrinant, dėl duomenų baigtumo, pagrindinio atvejo analizei buvo pasirinktos PALOMA-1 tyrimo Kaplano-Mejerio kreivės duomenys (letrozolą vartojančių pacienčių grupėje) bei KM duomenys + exponential parametrinė funkcija palbociklibą ir letrozolą vartojančių pacientų grupėje. Tarnybos vertinimu, exponential parametrinės funkcijos pasirinkimas yra tinkamai nepagrįstas.

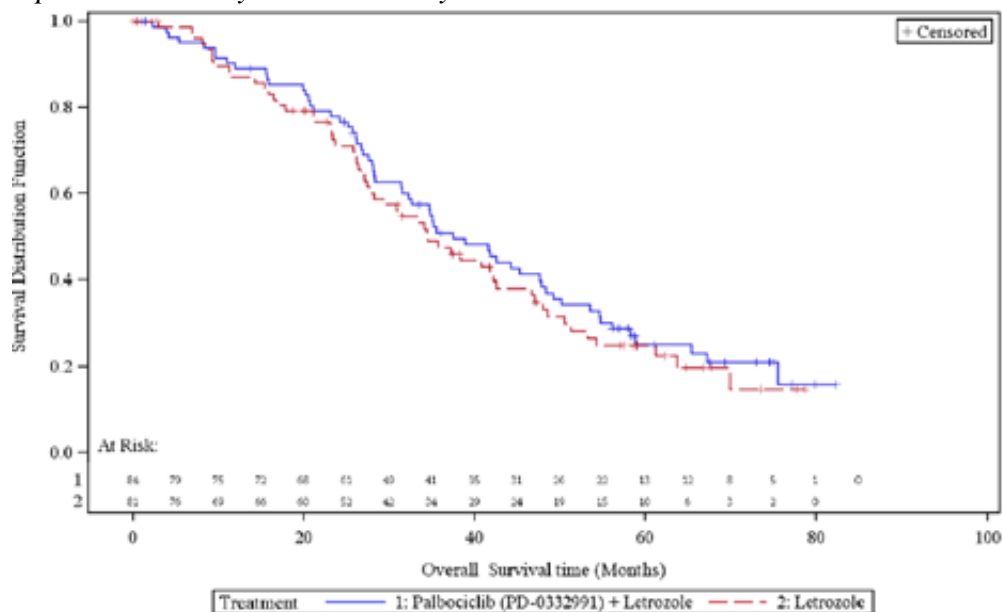
Tarnyba pabrėžia, jog **palbociklibo ir letrozolo pranašumas prieš letrozolo monoterpiją IBLP** vertinime yra įrodytas ir **PALOMA-1, ir PALOMA-2** tyrimuose. Tačiau, kadangi Modelyje nėra galimybės patikrinti kitų parametrinių funkcijų naudojimą, prognozuojant palbociklibą ir letrozolą vartojančių pacientų grupės IBLP kreivės galą (naudojant KM kreivę ir parametrinę funkciją), todėl Tarnyba negali patikrinti kitų parametrinių funkcijų pasirinkimo įtakos ICER.

### Bendrasis išgyvenamumas

PALOMA-2: galutinės IBLP analizės metu buvo atlikta tarpinė BI analizė. Ši analizė buvo atlikta įvykus 133 mirtims abeiose grupėse, o tai atitiko apie 34 proc. mirčių reikalingų galutinei BI analizei. Paraiškoje nurodyta, kad nebuvo galima pateikti **išvadų apie BI dėl nepakankamos duomenų brandos ir nepasiekto reikšmingumo lygmens.**

PALOMA – 1 tyrime BI analizė buvo atlikta įvykus 116 mirčių iš 165 pacientų. II fazės klinikiniam tyrimo PALOMA-1 bendrojo išgyvenamumo medianos tarp palbociklibo-letrozolo ir letrozolo grupių **statistiškai reikšmingai nesiskyrė**, tačiau **tyrimas neturėjo pakankamai galios skirtumui** (jei jis iš tikrųjų yra) **nustatyti**, nes tyrimo imties dydis buvo apskaičiuota remiantis nepriimtina didele alfa reikšme (vienpusė  $\alpha=0,1$ ). 5 pav. Pavaizduoti BI duomenys iš PALOMA-1 tyrimo.

5 pav. BI duomenys. PALOMA1 tyrimas.



Kaip pavaizduota 5 pav. BI tarp grupių skyrėsi **nežymiai ir statistiškai nereikšmingai.**

Pareiškėjas teigia, jog tikrieji BI rezultatai, tikėtina, yra tarp PALOMA-1 tyrime gautų rezultatų (apatinė riba) ir 1:1 BI ekstrapoliacijos iš IBLP duomenų (viršutinė riba).

Pareiškėjo pateiktame modelyje yra taikoma prielaida, jog palbociklibą vartojančių pacientų grupėje BI viršija letrozolą vartojančių pacientų grupės BI, stebėtą PALOMA-1 tyrime, todėl ekstrapoliuojant duomenis yra atsižvelgiama į **BI ekstrapoliaciją iš IBLP duomenų** - viršutinę BI ribą.

Siekiant sumodeliuoti apatinę tikėtiną BI ribą, buvo naudojami BI duomenys iš PALOMA-1 tyrimo. Siekiant ekstrapoliavimui parinkti tinkamiausią pasiskirstymo funkciją, buvo naudojami AIC ir BIC kriterijai (4 lentelė).

4 lentelė. AIC ir BIC kriterijai BI parametrinių funkcijų parinkimui: PALOMA-1 tyrimas

| <i>PALOMA-1: AIC and BIC for the palbociclib plus letrozole parametric models (OS)</i> |             |         |            |              |          |            |
|--|-------------|---------|------------|--------------|----------|------------|
| Measure  | Exponential | Weibull | Log Normal | Log-logistic | Gompertz | Gen. Gamma |
| AIC  | 598.9       | 587.4   | 592.2      | 587.8        | 591.8    | 589.2      |
| BIC  | 601.3       | 592.3   | 597.1      | 592.7        | 596.7    | 596.5      |
| <i>PALOMA-1: AIC and BIC for the letrozole parametric models (OS)</i>                  |             |         |            |              |          |            |
| AIC  | 549.5       | 537.6   | 537.2      | 536.3        | 543.3    | 538.1      |
| BIC  | 551.9       | 542.4   | 542.0      | 541.1        | 548.1    | 545.2      |

Remiantis AIC ir BIC kriterijais, letrozolą vartojančių pacientų grupei tinkamiausios funkcijos buvo **log normal** ir **log logistic**. Tačiau analizei pareiškėjas pasirinko Weibull pasiskirstymo funkciją. Tarnybos vertinimu BI ekstrapoliacijai letrozolą vartojančių pacientų grupei tinkamiausia funkcija pagal AIC ir BIC yra log-logistic. Todėl pagrindinio atvejo analizėje ir turėtų būti naudojama ši funkcija.

Vizualinis funkcijų atitikimas KM kreivėms buvo panašus, išskyrus exponential funkciją. Pareiškėjas taip pat lygina ir literatūroje esančius BI medianos duomenis. Letrozolą vartojančių pacientų grupėje BI mediana buvo 34,5 mėn. Rezultatai, gauti kituose tyrimuose, taip pat yra panašūs. 5 lentelėje pateikti ekstrapoliuoti BI rezultatai.

5 lentelė. Ekstrapoliuoti BI duomenys – PALOMA-1 tyrimas

| Gydymas                                       | Exponential | Weibull | Log Normal | Log-logistic | Gompertz | Gen. Gamma | KM   |
|---|-------------|---------|------------|--------------|----------|------------|------|
| <b>Ekstrapoliuotas BI vidurkis (mėnesiai)</b> |             |         |            |              |          |            |      |
| Palbociclib + letrozole                       | 53.2        | 46.1    | 56.8       | 59.4         | 44.6     | 46.9       |      |
| Letrozole                                     | 48.8        | 42.2    | 49.0       | 52.5         | 41.0     | 44.4       |      |
| <b>Ekstrapoliuota BI mediana (mėnesiai)</b>   |             |         |            |              |          |            |      |
| Palbociclib + letrozole                       | 36.9        | 40.5    | 37.8       | 38.7         | 41.7     | 39.9       | 37.5 |
| Letrozole                                     | 33.8        | 37.2    | 34.6       | 35.1         | 38.2     | 35.7       | 34.5 |

Pareiškėjas pagrindinio atvejo analizei pasirinko Weibull funkciją, tačiau Tarnybos manymu, tinkamesnė funkcija letrozolą vartojančių pacientų grupei yra log-normal ar log-logistic.

Log-logistic funkcijos pasirinkimas nagrinėjamas scenarijų analizėje.

Siekiant prognozuoti viršutinę BI rėžį, IBLP sukuriama nauda PALOMA-1 tyrime buvo vertinama kaip BI nauda (t.y. IBLP skirtumas tarp pacienčių grupių - buvo modeliuojamas BI skirtumu). Modeliuojant laikoma, kad laikotarpiai po progresavimo yra tokie pat abiemis tiriamosioms grupėms. Pareiškėjas teigia: “This assumption was tested with treating clinical experts who said that there is no suggestion palbociclib alters the tumour biology in any way that would mean patients would have a different experience (or a different time) in the post-progression period if they had had palbociclib in combination with letrozole or letrozole alone in the first-line.” Ir tikina, jog dėl šios priežasties IBLP skirtumas gali būti laikomas toks pat kaip ir BI skirtumas. IBLP medianos skirtumas buvo 10 mėnesių PALOMA-1 tyrime ir 10,3 mėnesių PALOMA-2 tyrime.

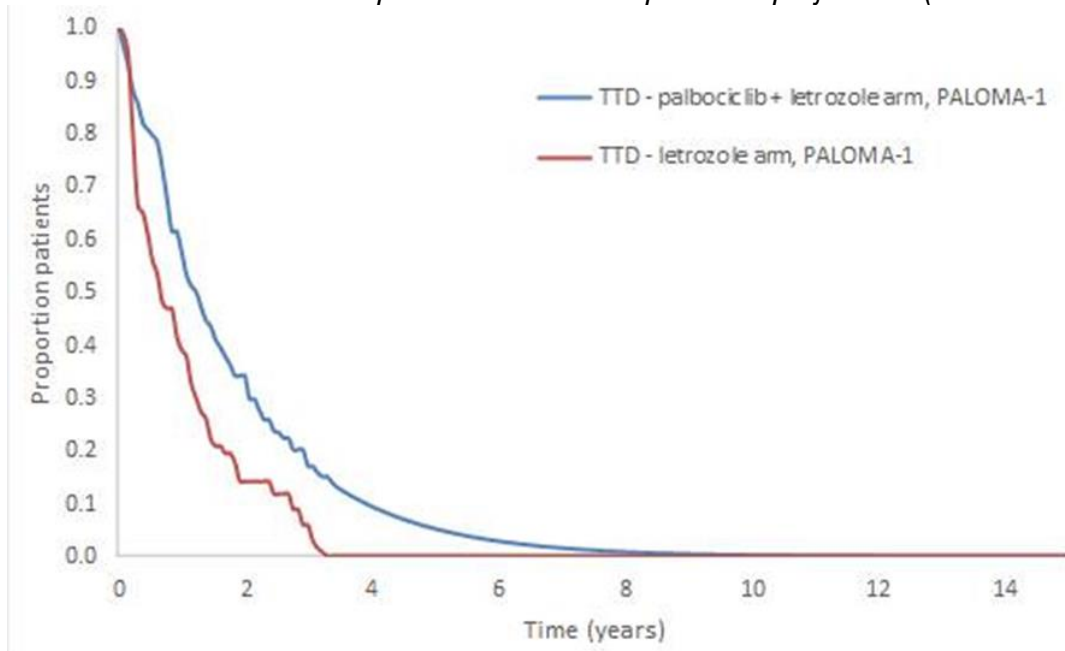
Tarnyba laiko, jog ryšys tarp IBLP ir BI yra sunkiai nuspėjamas, todėl BI įvertinimui negali būti naudojami IBLP duomenys. Tarnyba vertina, jog BI pranašumas PALOMA-1 tyrime yra neįrodytas, šio tyrimo imtis buvo sudaryta naudojant nepriimtina didelę alfa reikšmę ( $\alpha=0,1$ ).

Pareiškėjas naudoja išradinę duomenų manipuliavimą, **tačiau duomenys iš klinikinio tyrimo, šiuo metu reikšmingo BI skirtumo tarp grupių neįrodo**. Vis dėlto, pritariame, **kad dėl reikšmingai geresnio IBLP, BI taip pat galėtų būti geresnis palbociklibą ir letrozolą vartojančių pacientų grupėje**, lyginant su letrozolo monoterapija, tačiau šis skirtumas **dabartiniu metu lieka neaiškus ir neapibrėžtas**.

### Gydymo trukmė

Siekiant įvertinti gydymo vaistais trukmę, tiksliau yra naudoti laiko iki gydymo nutraukimo duomenis iš PALOMA1 ir 2 tyrimų. Sumodeliuoto pagrindinio atvejo laiko iki gydymo nutraukimo kreivės parodytos 6 pav. Laiko iki gydymo nutraukimo prognozavimui 40 metų laikotarpiu buvo naudojami Kaplan-Mejerio kreivių duomenys iš PALOMA-1 tyrimo. PALOMA-1 tyrimo letrozolą vartojančių pacientų grupės laikas iki gydymo nutraukimo jau buvo pasibaigęs, todėl ekstrapoliacijos nereikėjo.

6 Pav. TTD in the model: Kaplan-Meier data + exponential projections (PALOMA-1)



### Tolesnių terapijų efektyvumas

Pagrindinio atvejo analizėje vertinama, kad pacientai po ligos progreso (iš abiejų tiriamųjų grupių) patyrė su vaistų vartojimu bei su asmens sveikatos priežiūros paslaugomis susijusių išlaidų sekančioms gydymo terapijoms. Dėl pastovumo (remdamiesi kitų atliktų tyrimų duomenimis) gydymo trukmė sekančiose terapijose buvo laikoma – 6 ciklai. Skirtingiems pacientams dažnai po ligos progreso yra taikomas skirtingas gydymas, įvertinta, jog tolesnių terapijų vaistų įsigijimo kaštų įtraukimas į analizę reikšmingai ICER nepaveikė, todėl į analizę buvo įtraukti tik būklės suvaldymo kaštai bei naudos sveikatai įverčiai tolesnėse terapijose.

Analizėje laikomasi prielaidos, kad 25% pacientų nepereis į sekančią terapiją, o pereis į BSC grupę - ten liks iki mirties. Tipinės metastazinės onkologinės ligos atveju, laikotarpis po progresavimo yra ilgas, šiame modelyje siekiama kuo tiksliau prognozuoti pacientų progresavimą į sekančias terapijas, o kai pacientas perėjo per visas sekančias terapijas – jam taikomi BSC kaštai.

**IBLP naudą verčiant BI nauda**, laikoma, jog kiekvieno sekančios gydymo sukuriama įtaka pacientų sveikatai yra vienoda abiejose tiriamosiose grupėse. Naudojant tiesioginius BI duomenis iš PALOMA-1 tyrimo, tolimesnių terapijų sukuriama nauda sveikatai gaunama mažesne, nes šioje pacientų grupėje laikotarpis po progresavimo yra trumpesnis, nei vien tik letrozolą vartojančių pacientų grupei.

### Terapijų saugumas

Pareiškėjas, rinkdamasis kuriuos nepageidaujamus poveikius į gydymą įtraukti į ekonominę analizę, įvertino šių nepageidaujamų poveikių galimą įtaką kainoms ir QALY. Duomenys apie nepageidaujamus poveikius, įtrauktus į ekonominę analizę, buvo naudoti iš PALOMA-2 tyrimo (dėl didesnės imties, vaistų saugumo profilis buvo panašus abiejuose tyrimuose).

Pareiškėjas teigia, jog į ekonominę analizę įtraukė duomenis iš **PALOMA-2** tyrimo, tačiau Paraiškoje pateikia į ekonominę analizę įtrauktų nepageidaujamų poveikių į vaistą iš **PALOMA-1** tyrimo (6 lentelė).

6 lentelė. Į ekonominę analizę įtraukti nepageidaujami poveikiai iš PALOMA-1 tyrimo. (Angl. Adverse events in the economic model derived from PALOMA-1 AE data [29] and time on treatment data)

|   | <b>Palbociclibas +letrozolas</b> | <b>Letrozolas</b> |
|---|----------------------------------|-------------------|
| Pacientų skaičius kiekvienoje grupėje     | 83                               | 77                |
| Bet kuris, 3 laipsnio NRV                 | 49                               | 16                |
| Bet kuris, 4 laipsnio NRV                 | 14                               | 0                 |
| Gydymo laikas (dienomis)                  | *****                            | *****             |
| Duration adjustment (months)              | *****                            | *****             |
| <b>Bet kuris įvykis/pacientų skaičius</b> |                                  |                   |
| Bet kuris, 3 laipsnio NRV                 | 0,59                             | 0,21              |
| Bet kuris, 4 laipsnio NRV                 | 0,17                             | 0                 |
| <b>Modelyje naudotos tikimybės</b>        |                                  |                   |
| Bet kuris 3 laipsnio                      | 3,72%                            | 1,71%             |
| Bet kuris 4 laipsnio                      | 0,78%                            | 0%                |

Dėl šios priežasties, Tarnyba peržiūrėjo nepageidaujamus poveikius PALOMA-2 tyrime (7 lentelė).

7 lentelė. PALOMA-2 nepageidaujami poveikiai

|   | <b>Palbociklibas+letrozolas</b> | <b>letrozolas</b> |
|---|---------------------------------|-------------------|
| Pacientų skaičius kiekvienoje grupėje     | 444                             | 222               |
| Bet kuris, 3 laipsnio NRV                 | 276                             | 49                |
| Bet kuris, 4 laipsnio NRV                 | 60                              | 5                 |
| Bet kuris, 5 laipsnio NRV                 | 10                              | 4                 |
| <b>Bet kuris įvykis/pacientų skaičius</b> |                                 |                   |
| Bet kuris, 3 laipsnio NRV                 | 0,62                            | 0,22              |
| Bet kuris, 4 laipsnio NRV                 | 0,14                            | 0,02              |

Modelyje laikomasi prielaidos, jog visi pasireiškę (ir gydomi) nepageidaujami poveikiai sunaudos po vieną ASPP. Laikoma, jog pacientai ir toliau galėjo patirti nepageidaujamus poveikius, kol buvo gydomi vaistu, tačiau į analizę buvo įtraukti tik nepageidaujami poveikiai, įvykę pirmojo gydymo metu (prieš progresavimą). Taipogi, laikomasi prielaidos, jog į sekančių terapijų kaštus įėjo tik vaistų sunaudojimo kaštai bei ASPP. Analizėje buvo įtraukta ir alternatyva – kaip paaikškėjo turinti minimalią įtaką ICER reikšmei.

Vaistų saugumo profilis yra panašus abiejuose tyrimuose. Taip pat, Tarnyba pripažįsta, jog nepageidaujamų reakcijų valdymo kaštai dažniausiai turi nedidelę įtaką galutiniam ekonominės analizės rezultatui (ICER) todėl šis neatitikimas (dėl PALOMA-1 ir PALOMA-2 tyrimų saugumo duomenų naudojimo), tikėtina, mažai veikia ICER.

### **Klinikinių įrodymų, kaip ekonominės analizės trūkumai:**

PALOMA-2 – tai tarptautinis, daugiacentris, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas III fazės klinikinis tyrimas, kuriame buvo lygintas palbociklibo ir letrozolo derinio bei placebo ir letrozolo derinio veiksmingumas ir saugumas pacientėms, sergančioms lokaliai progresavusiu arba metastazavusiu krūties vėžiu, kuriame HR teigiami, o HER2 rodmuo neigiamas. Tyrimas vykdytas 17 šalių (186 tyrimų centruose). Pacientės buvo randomizuotos santykiu 2:1 į palbociklibo ir letrozolo grupę arba placebo ir letrozolo grupę.

Vis dėlto, PALOMA-2 tyrimas analizėje yra naudojamas tik palyginimui, o pagrindiniai duomenys yra naudojami iš PALOMA-1 tyrimo (II fazės tyrimas).

Tarnyba mano, jog rezultatai, gauti PALOMA-2 tyrimo yra patikimesni, nes šis tyrimas yra aklas ir šio tyrimo imtis yra reikšmingai didesnė, nei PALOMA-1 tyrimo.

Vaisto saugumo vertinime yra neatitikimas (Pareiškėjas teigia, jog ekonominėje analizėje naudojami duomenys iš PALOMA-2 tyrimo, tačiau pateikia duomenis iš PALOMA-1 tyrimo) - Tarnyba vertina, jog nepageidaujamų reakcijų į vaistą kaštai sudaro nedidelę išlaidų dalį, todėl šis neatitikimas neturės didelės įtakos ICER. Tarnyba akcentuoja, jog nepageidaujamų reakcijų į gydymą daugiau aptiria palbociklibą ir letrozolą vartojančios pacientės nei vien letrozolą varotjančios pacientės, tačiau šie nepageidaujami poveikiai yra suvaldomi.

BI įvertinimui yra naudojami duomenys iš PALOMA-1 tyrimo, kuriame nebuvo nustatyta reikšmingo BI skirtumo tarp grupių, todėl Pareiškėjas taikė duomenų manipuliavimą, siekdamas įvertinti, kaip stipriai palbociklibo ir letrozolo derinys gali pagerinti pacientų BI, lyginant su letrozolo monoterapija. Tarnyba sutinka, jog yra galima tikėtis, jog BI tikrasis skirtumas yra didesnis, nei aptiktas PALOMA-1 tyrimo (dėl nedidelės tyrimo galios), tačiau šiuo metu skirtumo tiksliai įvertinti yra neįmanoma. IBLP sukuriama naudoti skirtumo “perkėlimas” į BI analizę taip pat yra labai netikslus, nes nėra žinomas tikslus ryšys tarp IBLP ir BI ir nėra jokių kitų įrodymų, kurie patvirtintų šią prielaidą. Tarnyba vertina, jog **BI nauda dabartiniu metu**, palbociklibą ir letrozolą vartojančių pacientų grupėje **lieka neįrodyta**. Šis neapibrėžtumas gali būti išspręstas tik gavus papildomus duomenis iš PALOMA-2 klinikinio tyrimo.

Atlikusi pirmąjį įvertinimą, Tarnyba kreipėsi į Pareiškėją, prašydama pateikti netiesioginio palyginimo tarp palbociklibo (su fulvestrantu ir letrozoliu), abemaciklibo (tik su fulvestrantu), ribociklibo (su letrozoliu pre- ir perimenopauziniame laikotarpyje bei su fulvestrantu pomenopauziniame laikotarpyje) bei gydymo fulvestrantu monoterapija. Tarnyba taip pat kreipėsi su prašymu atnaujinti ekonominę analizę su šiais palyginamaisiais gydymais.

Pareiškėjas papildomai pridėjo MAIC palyginimo tarp palbociklibo, ribociklibo ir abemaciklibo (visi – kartu su fulvestrantu) rezultatus, kai terapijos skiriamos jau gydytoms pacientėms. Palyginimas parodė, kad bendrojo išgyvenamumo skirtumas tarp lyginamų terapijų nėra reikšmingas. Palyginimas atliktas remiantis klinikinių tyrimų Paloma-3, Monarch2 ir MONALEESA-3 rezultatais. Tarnybos vertinimu, šis **palyginimas nėra aktualus palbociklibo ir letrozolio derinio klinikiniam veiksmingumui pagrįsti**. Kitų aktualių palyginimų nepateikta.

## Gyvenimo kokybės vertinimas

EQ-5D klausimyno rezultatai buvo gauti tiesiogiai iš PALOMA-2 tyrimo, tačiau buvo naudojami tik sveikatos būklei prieš progresavimą. Siekiant įvertinti kitų sveikatos būklių gyvenimo kokybės koeficientus, buvo atlikta sisteminė literatūros apžvalga. Viena iš rastų publikacijų - Lloyd 2006 [11] - aprašė gyvenimo kokybę po ligos progresavimo.

Gydymo pradžioje tarp sveikatos įverčių skirtingose grupėse buvo statistiškai nereikšmingas skirtumas (0,74 [95% CI: 0,72-0,75] - palbociklibo ir letrozolo grupėje, bei 0,71 [95% CI: 0,69-0,73] - letrozolo grupėje; p-value=0,0925).

Pagrindinio atvejo analizėje, ligos būklei prieš progresavimą įvertinti, Pareiškėjas naudojo 0,74 reikšmę palbociklibo – letrozolo grupėje bei 0,71 letrozolo grupėje.

Tarnyba mano, jog pradiniai charakteristikų įverčiai naudoti analizėje turėtų būti vienodi, todėl atliko perskaičiavimus su suvienodintu gyvenimo kokybės įverčiu: 0,72. Modelyje yra galimybė pasirinkti vienodas pradines gyvenimo kokybės reikšmes. Pareiškėjas šią alternatyvą svarstė scenarijų analizėje, nors Tarnybos vertinimų pradinės charakteristikos analizėje turi būti vienodos.

8 lentelė. Gyvenimo kokybės įverčiai, naudoti ekonominėje analizėje.

| Sveikatos būklė  | Letrozolas          | Palbociclibas-letrozolas | Šaltinis  |
|--|---------------------|--------------------------|---|
|  | Mean value (95% CI) | Mean value (95% CI)      |   |
| Stabili liga - prieš progresavimą                                | 0,71 (0,69 – 0,73)  | 0,74 (0,72 – 0,75)       | PALOMA-2 EQ-5D analysis (data on file)                    |
| <b>Tarnybos naudoti įverčiai ligos būklei prieš progresavimą</b> | <b>0,72</b>         | <b>0,72</b>              | <b>Išsamaus vertinimo metu nustatyta vidutinė reikšmė</b> |
| Būklė po progresavimo  | 0,46 (0,41 – 0,51)  |                          | Based on the algorithm described in Lloyd 2006 [11]       |

Abbreviations: CI, confidence interval

Tarnyba mano, jog pradinės charakteristikos, naudotos modelyje, turi būti vienodos, todėl nors gyvenimo kokybės įverčiai tyrimo pradžioje skiriasi statistiškai nereikšmingai, atliekant perskaičiavimus, Tarnyba naudojo vienodus pradinius gyvenimo kokybės įverčius - būklei prieš progresavimą įvertinti. Naudojant suvienodintas gyvenimo kokybės koeficientų reikšmes analizėje ICER viršija referentinę kaštų naudingumo vertę.

#### Nepageidaujamos reakcijos

EQ-5D gyvenimo kokybės įverčiai PALOMA-2 tyrime stabiliai ligai yra gaunami tiesiogiai iš gydomų pacientų, todėl Pareiškėjas atkreipia dėmesį, jog gautuose įverčių rezultatuose atsispindi ir neigiama nepageidajamų reakcijų į vaistą įtaka pacientų sveikatai. Dėl šio priežasties, pagrindinio atvejo analizei, Pareiškėjas stabilios ligos įvertinimui, netaikė jokių naudos sumažinimo dėl nepageidajamų reakcijų priemonių.

### IŠTEKLIŲ PANAUDOJIMAS IR KAŠTAI

#### Vaistų kaina

Palbociklibo bazinė kaina apskaičiuota remiantis galiojančiais teisės aktais [12,13] pagal vaisto registruotojo atstovo Lietuvoje nurodytą Lietuvai taikomą kainą (9 lentelė). Letrozolo kaina paimta iš analizės atlikimo metu galiojančio bazinių kainų kainyno aktualios redakcijos ir nurodyta Lentelė 10, kitų analizėje naudojamų vaistų kainos nurodytos 11 lentelėje [14]. Lentelėse pateiktos kainos Paraiškos pateikimo metu, bei Paraiškos vertinimo metu. Tarnyba, atlikdama perskaičiavimą, naudojo Paraiškos vertinimo metu galiojančias kainas [15].

9 lentelė. Palbociklibo kaina.

|   | Pakuotės dydis | Vaistinio preparato stiprumas | Lietuvai taikoma kaina | Bazinė kaina* |
|---|----------------|-------------------------------|------------------------|---------------|
| IBRANCE 75 mg plėvele dengtos tabletės  | N21            | 75 mg                         | *****                  | 2243,67       |
| IBRANCE 100 mg plėvele dengtos tabletės | N21            | 100 mg                        | *****                  | 2243,67       |
| IBRANCE 125 mg plėvele dengtos tabletės | N21            | 125 mg                        | *****                  | 2243,67       |

10 lentelė. Letrozolo kaina.

|  | <b>Pakuotės dydis</b> | <b>Vaistinio preparato stiprumas</b> | <b>Bazinė kaina, Paraiškos pateikimo metu, EUR</b> | <b>Kaina paraiškos vertinimo metu, EUR</b> |
|--|-----------------------|--------------------------------------|--|--|
| Letrozole Accord 2,5 mg plėvele dengtos tabletės N28 (Accord Healthcare B.V., Nyderlandai) | N28                   | 2,5 mg                               | 28,83  | 18,64                                      |
| Letrozol Sandoz 2,5 mg plėvele dengtos tabletės N30 (Lex ano, UAB, Lietuva)                | N30                   | 2,5 mg                               | 30,78  | 19,86                                      |
| Letrozol Actiopharma 2,5 mg plėvele dengta tabletė N30 (Actiofarma, UAB, Lietuva)          | N30                   | 2,5 mg                               | 30,78  |  |
| Letrozole SanoSwiss 2,5 mg plėvele dengtos tabletės N30 (SanoSwiss, UAB, Lietuva)          | N30                   | 2,5 mg                               | 30,78  | 19,86                                      |
| Likarda 2,5 mg plėvele dengtos tabletės N30 (KRKA, d.d., Novo mesto, Slovėnija)            | N30                   | 2,5 mg                               | 30,78  | 19,86                                      |

11 lentelė.. Vaistų bazinės kainos.

| <b>Vaistas</b> | <b>ATC</b> | <b>Pakuotė</b>                       | <b>Bazinė kaina, EUR</b> | <b>Kaina, EUR (Paraiškos vert.metu)</b> |
|----------------|------------|--------------------------------------|--------------------------|---|
| Docetaxelum    | L01CD02    | Docetaxel 10 mg/ml 2 ml N1           | 10,61                    | 8,46                                    |
| Docetaxelum    | L01CD02    | Docetaxel 10 mg/ml 8 ml N1           | 37,70                    | 29,08                                   |
| Docetaxelum    | L01CD02    | Camitotic 20 mg/ml 1 ml N1           | 10,61                    | 8,46                                    |
| Docetaxelum    | L01CD02    | Docetaxel Accord 160 mg/8 ml 8 ml N1 |                          | 62,92                                   |
| Exemestatum    | L02BG06    | Exemestane 25 mg N30                 | 16,74                    | 16,43                                   |
| Capecitabinum  | L01BC06    | Capecitabine 500 mg N120             | 57,63                    | 57,32                                   |
| Capecitabinum  | L01BC06    | Capecitabine 150 mg N60              | 9,35                     | 9,30                                    |
| Fulvestrantum  | L02BA03    | Faslodex 250 mg 5 ml N2              | 475,82                   | 144,63                                  |
| Fulvestrantum  | L02BA03    | Fulvestrant Mylan 250 mg 5 ml N1     |                          | 76,28                                   |

## Asmens sveikatos priežiūros paslaugų (ASPP) kaštai

### Sveikatos būklių kaštai

Sveikatos apsaugos resursų poreikis priklauso nuo sveikatos būklės ir gydymo eilės. Modelyje naudojami duomenys apie paslaugų poreikį remiantis *NICE Clinical Guideline 81*, rekomendacijos atnaujintos 2017 m. [4].

Šioje analizėje asmens sveikatos priežiūros paslaugų (ASPP) poreikis nustatytas pagal Lietuvos Respublikos situaciją ir galiojančią tvarką (12 lentelė) [17].

12 lentelė. ASPP poreikis pagal sveikatos būklės. Kaina Paraiškos teikimo ir vertinimo metu

| Sveikatos būklė                                     | Paslauga                                    | Poreikis            | Kaina /Kaina Paraiškos vertinimo metu, EUR | Šaltinis     |
|---|---|---------------------|--|--------------|
| Prieš progresavimą (stabili liga)                   | (1726) Onkologo chemoterapeuto konsultacija | Kas 3 mėn.          | 42,47 / <b>37,92</b>                       | [4,17,18]    |
| Po progresavimo, antra (pirma tolesnė) terapija     | (1726) Onkologo chemoterapeuto konsultacija | Kas 2 mėn.          | 42,47 / <b>37,92</b>                       | [4,17,18]    |
|   | (3749) Kompiuterinė tomografija             | Kas 3 mėn.          | 33,20 / <b>35,11</b>                       | [17,4,18,19] |
| Po progresavimo, trečia (antra tolesnė) terapija    | (1726) Onkologo chemoterapeuto konsultacija | Kas mėn.            | 42,47 / <b>37,92</b>                       | [17,4,18]    |
|   | (3483) Slaugos procedūros (namuose)         | Kas mėn.            | 18,50 / <b>20,67</b>                       | [17,4,18]    |
|   | (3749) Kompiuterinė tomografija             | 2 kartus per 3 mėn. | 33,20 / <b>35,11</b>                       | [17,4,18,19] |
| Po progresavimo, ketvirta (trečia tolesnė) terapija | (1726) Onkologo chemoterapeuto konsultacija | Kas mėn.            | 42,47 / <b>37,92</b>                       | [17,4,18]    |
|   | (3483) Slaugos procedūros (namuose)         | Kas mėn.            | 18,50 / <b>20,67</b>                       | [17,4,18]    |
|   | (3749) Kompiuterinė tomografija             | 2 kartus per 3 mėn. | 33,20 / <b>35,11</b>                       | [17,4,18,19] |
| BSC*  | (3483) Slaugos procedūros (namuose)         | 3 kartus per mėn.   | 18,50 / <b>20,67</b>                       | [17,4,18]    |

\* 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%) [4].

Gydymo ligoninėje (stacionare) kaštai apskaičiuoti, pagal krūties piktybinio naviko TLK-10 kodą (C50), naudojant AR-DRG vadovą [20], priskyrus galimas paslaugas stacionariniam gydymui kodus (J06, J07, J62). Nustatytos paslaugų vidutinės trukmės gydymo atvejo kaina [18,21] ir stacionarinio aktyviojo gydymo atvejų skaičius [22], tada apskaičiuota vidutinė atvejo kaina. Slaugos paslaugos apskaičiuotos darant prielaidą, kad pacientui bus teikiama onkologinių ligonių slaugos paslaugos stacionare (kodas 1977) 14 dienų [18]. Kaštai namuose susideda iš paslaugos (3483) Slaugos procedūros (namuose) [18], viso 14 apsilankymų (14 lentelė - kainos paraiškos vertinimo metu).

14 lentelė. Paskutinės vėžio stadijos kaštai. Kainos Paraiškos vertinimo metu.

| Kodas              | Paslauga  | Kaina, EUR | Skaičius |
|--------------------|---|------------|----------|
| Gydymas ligoninėje |   |            |          |
| J06A               | Didžiosios procedūros, atliekamos dėl krūties ligų, – kai būklė sudėtinga                             | 2.465,22   | 266      |
| J06B               | Didžiosios procedūros, atliekamos dėl krūties ligų, – kai būklė nesudėtinga                           | 1.521,53   | 1334     |
| J07A               | Mažosios procedūros, atliekamos dėl krūties ligų, – kai būklė sudėtinga                               | 817,65     | 90       |
| J07B               | Mažosios procedūros, atliekamos dėl krūties ligų, – kai būklė nesudėtinga                             | 608,12     | 94       |
| J62A               | Krūties piktybiniai navikai – kai būklė sudėtinga   | 1.758,07   | 257      |
| J62B               | Krūties piktybiniai navikai – kai būklė nesudėtinga   | 561,47     | 265      |
|                    | Atvejis   | 1481,715   |          |
| 3483               | Slaugos procedūros (namuose)  | 20,67      | 14       |
| 1977               | Onkologinių ligonių slauga ir palaikomasis gydymas, kai naudojami injekciniai narkotiniai analgetikai | 62,29      | 14       |

### *Nepageidaujamų reakcijų valdymas*

Neutropenija buvo dažniausias 3 ir 4 laipsnio įvykis PALOMA-1 ir PALOMA-2 klinikiniuose tyrimuose, todėl neutropenijos pasireiškimo dažnis buvo naudojamas kaip rodiklis sveikatos apsaugos sistemos resursų naudojimui NR valdymui palbociklibu su letrozolu arba tik letrozolu gydomų pacientų grupėse. Klinikiniuose tyrimuose PALOMA-1 ir PALOMA-2 neutropenija buvo gerai valdoma koreguojant vaistų dozavimą. Todėl daroma prielaida, kad NR valdymui reikės onkologo chemoterapeuto (1726) konsultacijos (konsultacijos kaina 37,92 EUR) [18], o įvykio bei įvykio valdymo trukmė neviršys vieno ciklo.

**Tarnyba sutinka, jog analizėje naudoti kaštai, jų ištekliai ir poreikio vertinimas yra adekvatūs ir tinkami.**

### **Diskontavimas ir indeksavimas**

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 naštos apskaičiavimas:

- moterų dalis – 100%,
- gyventojų amžiaus vidurkis – 63 metai (PALOMA-1 amžiaus vidurkis),
- dabartinio gydymo sukuriama kokybiški gyvenimo metai (QALY) – 2,2 metų (analizėje naudojami nediskontuoti QALY, atliekant perskaičiavimą nediskontuotų dabartinio gydymo sukuriamų QALY reikšmė - 2,2).

Santykinis kokybiškos gyvenimo trukmės praradimo rezultatas yra 0,87.

Pagal LR SAM įsakymą nustatyta, jeigu ligos naštos dydžio reikšmė yra 0,75–1, referencinės kaštų naudingumo vertės dydis yra **5 BVP** [24]. 2020 m. BVP vienam gyventojui to meto kainomis buvo 17 713 eur. Referencinė kaštų naudingumo vertė = **88 565 EUR**.

Kaštų naudingumo analizės rezultatai, kai HR+ ir HER2- lokaliai progresavusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu sergančioms pacientėms skirtas gydymas palbociklibu ir letrozolu palygintas su gydymu letrozolu, pateikti 17 lentelėje: dėl pakitusio diskontavimo procento (vietoje 5%, Tarnyba atliko perskaičiavimus su 3.5% diskontavimu), taip pat Tarnyba taikė suvienodintas pradines gyvenimo kokybės koeficientų reikšmes bei pakitusias vaistų ir ASPP kainas. Tarnybos atlikto perskaičiavimo rezultatai: gydymas palbociklibu su letrozolu sukuria papildomus 0,3454 kokybiškus gyvenimo metus (QALY) bei gautas ICER **koeficientas 142 383,71 EUR** už papildomą QALY, netaikant PGS. Gauti rezultatai rodo, jog referencinė kaštų naudingumo vertė yra viršijama netaikant PGS.

*17 lentelė. Kaštų naudingumo analizės rezultatai (be PGS). Tarnybos atlikta analizė.*

|              |                               | <b>Letrozolas ir placebo</b> | <b>Palbociklibas ir letrozolas</b> |
|--------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Kaštai       |                               |                              |                                    |
| Stabili liga | Medikamentai (PFS)            | 244,80                       | 50.671,08                          |
|              | NR (PFS)                      | 7,89                         | 38,57                              |
|              | Sveikatos būklės kaštai (PFS) | 174,57                       | 404,97                             |
|              | Viso - PFS                    | 427,26                       | 51.114,62                          |

|                                |                                 |                   |                  |
|--------------------------------|---------------------------------|-------------------|------------------|
| Progresavusi liga              | Pirma tolesnė terapija (PPS)    | 581,08            | 307,51           |
|                                | Antra tolesnė terapija (PPS)    | 688,18            | 364,83           |
|                                | Trečia tolesnė terapija (PPS)   | 598,97            | 320,08           |
|                                | BSC (PPS)                       | 1.191,93          | 573,77           |
|                                | Viso (PPS; po progresavimo)     | 3.060,16          | 1.566,19         |
| Mirtis                         | Priežiūra paskutinėje stadijoje | 743,53            | 735,57           |
| <b>Viso</b>                    |                                 | <b>4.230,95</b>   | <b>53.416,38</b> |
| QALYs                          |                                 |                   |                  |
| Stabili liga                   | Viso - PFS                      | 0,7650            | 1,7722           |
| Progresavusi liga              | Pirma tolesnė terapija (PPS)    | 0,1665            | 0,0881           |
|                                | Antra tolesnė terapija (PPS)    | 0,1490            | 0,0790           |
|                                | Trečia tolesnė terapija (PPS)   | 0,1297            | 0,0693           |
|                                | BSC (PPS)                       | 0,8734            | 0,4204           |
|                                | Viso (PPS; po progresavimo)     | 1,3186            | 0,6568           |
| <b>VISO</b>                    |                                 | <b>2,0836</b>     | <b>2,4291</b>    |
| Papildomi gyvenimo metai (LYs) |                                 |                   |                  |
| Stabili liga                   | Viso - PFS                      | 1,0624            | 2,4645           |
| Progresavusi liga              | Pirma tolesnė terapija (PPS)    | 0,2819            | 0,1492           |
|                                | Antra tolesnė terapija (PPS)    | 0,2522            | 0,1337           |
|                                | Trečia tolesnė terapija (PPS)   | 0,2195            | 0,1173           |
|                                | BSC (PPS)                       | 1,4786            | 0,7118           |
|                                | Viso (PPS; po progresavimo)     | 2,2323            | 1,1120           |
| <b>VISO</b>                    |                                 | <b>3,2947</b>     | <b>3,5765</b>    |
| Papildomi kaštai (viso)        |                                 | *****             |                  |
| Papildomi QALYs (viso)         |                                 | *****             |                  |
| Papildomi LYs (viso)           |                                 | *****             |                  |
|                                |                                 |                   |                  |
| <b>ICER už QALY</b>            |                                 | <b>142.383,71</b> |                  |
| ICER už LY                     |                                 | 174.504,62        |                  |

### Pagrindinio atvejo analizė - taikant PGS.

Tarnybos atlikti perskaičiavimai su PGS pavaizduoti 19 lentelėje: dėl pakitusio diskontavimo procento (vietoje 5%, Tarnyba atliko perskaičiavimus su 3.5% diskontavimu), taip pat Tarnyba taikė suvienodintas pradines **gyvenimo kokybės koeficientų reikšmes** bei pakitusias vaistų ir ASPP kainas. Pritaikant pareiškėjo pateiktą PGS, palbociklibo bazinė kaina mažėja 35%. Tarnybos atlikto perskaičiavimo rezultatai: gydymas palbociklibu su letrozolu sukuria papildomus 0,3454 kokybiškus gyvenimo metus (QALY) bei gautas ICER koeficientas **91 467,17 eur** už papildomą QALY, taikant PGS. Gauti rezultatai rodo, jog ICER, atlikus tarnybos perskaičiavimus, **viršija referencinę kaštų naudingumo vertę ir taikant PGS.**

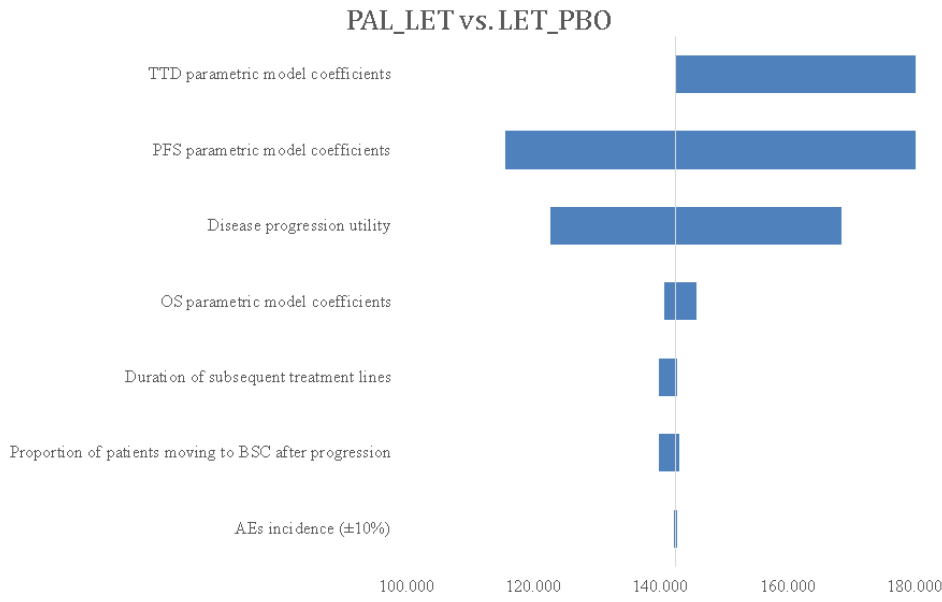
19 lentelė. Pagrindinė analizė taikant PGS. Tarnybos atlikti perskaičiavimai

|                                |                                 | <b>Letrozolas ir placebo</b> | <b>Palbociklibas ir letrozolas</b> |
|--------------------------------|---------------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Kaštai                         |                                 |                              |                                    |
| Stabili liga                   | Medikamentai (PFS)              | 244,80                       | 33.082,32                          |
|                                | NR (PFS)                        | 7,89                         | 38,57                              |
|                                | Sveikatos būklės kaštai (PFS)   | 174,57                       | 404,97                             |
|                                | Viso - PFS                      | 427,26                       | 33.525,87                          |
| Progresavusi liga              | Pirma tolesnė terapija (PPS)    | 581,08                       | 307,51                             |
|                                | Antra tolesnė terapija (PPS)    | 688,18                       | 364,83                             |
|                                | Trečia tolesnė terapija (PPS)   | 598,97                       | 320,08                             |
|                                | BSC (PPS)                       | 1.191,93                     | 573,77                             |
|                                | Viso (PPS; po progresavimo)     | 3.060,16                     | 1.566,19                           |
| Mirtis                         | Priežiūra paskutinėje stadijoje | 743,53                       | 735,57                             |
| <b>Viso</b>                    |                                 | <b>4.230,95</b>              | <b>35.827,63</b>                   |
| QALYs                          |                                 |                              |                                    |
| Stabili liga                   | Viso - PFS                      | 0,7650                       | 1,7722                             |
| Progresavusi liga              | Pirma tolesnė terapija (PPS)    | 0,1665                       | 0,0881                             |
|                                | Antra tolesnė terapija (PPS)    | 0,1490                       | 0,0790                             |
|                                | Trečia tolesnė terapija (PPS)   | 0,1297                       | 0,0693                             |
|                                | BSC (PPS)                       | 0,8734                       | 0,4204                             |
|                                | Viso (PPS; po progresavimo)     | 1,3186                       | 0,6568                             |
| <b>VISO</b>                    |                                 | <b>2,0836</b>                | <b>2,4291</b>                      |
| Papildomi gyvenimo metai (LYs) |                                 |                              |                                    |
| Stabili liga                   | Viso - PFS                      | 1,0624                       | 2,4645                             |
| Progresavusi liga              | Pirma tolesnė terapija (PPS)    | 0,2819                       | 0,1492                             |
|                                | Antra tolesnė terapija (PPS)    | 0,2522                       | 0,1337                             |
|                                | Trečia tolesnė terapija (PPS)   | 0,2195                       | 0,1173                             |
|                                | BSC (PPS)                       | 1,4786                       | 0,7118                             |
|                                | Viso (PPS; po progresavimo)     | 2,2323                       | 1,1120                             |
| <b>VISO</b>                    |                                 | <b>3,2947</b>                | <b>3,5765</b>                      |
| Papildomi kaštai (viso)        |                                 | *****                        |                                    |
| Papildomi QALYs (viso)         |                                 | *****                        |                                    |
| Papildomi LYs (viso)           |                                 | *****                        |                                    |
|                                |                                 |                              |                                    |
| <b>ICER už QALY</b>            |                                 | <b>91.467,17</b>             |                                    |
| ICER už LY                     |                                 | 112.101,61                   |                                    |

## Jautrumo analizė

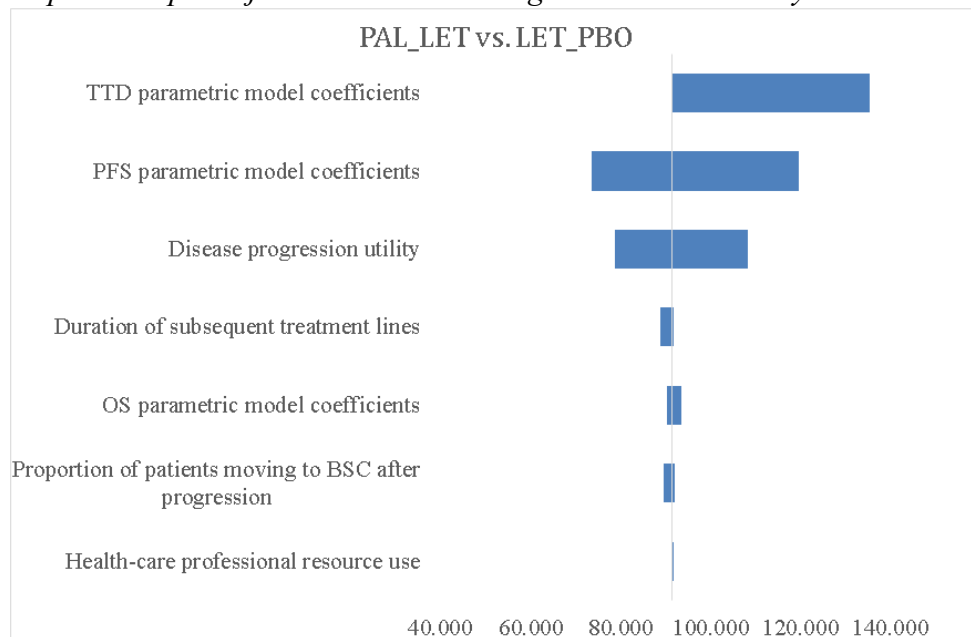
Tarnybos atlikta jautrumo analizė pavaizduota 8 pav. Tarnyba pabrėžia, jog referencinė kaštų naudingumo vertė buvo viršijama jau pagrindinio atvejo analizėje ir referencinė kaštų naudingumo vertė viršijama visuose JA analizuojamuose atvejuose – netaikant PGS.

8 pav. Vienpusės jautrumo analizės diagrama be PGS. Tarnybos atlikta analizė.



Tarnybos atliktos JA diagrama, taikant PGS, pavaizduota 10 pav. Didžiausią įtaką ICER turėjo tie patys kintamieji. Referencinė kaštų naudingumo vertė buvo viršijama visose situacijose (referencinė kaštų naudingumo vertė viršijama ir pagrindinio atvejo analizėje taikant PGS).

10 pav. Vienpusės jautrumo analizės diagrama su PGS. Tarnybos atlikta analizė.



Analizėje taikytų prielaidų įtakos laipsnis gautai ICER reikšmei patikrinta atliekant scenarijų analizę. Tarnybos atlikta scenarijų analizė be PGS pavaizduota 21 lentelėje.  
Referentinė kaštų naudingumo vertė yra viršyta paryškintose situacijose.

21 lentelė. Scenarijų analizė (be PGS) Tarnybos atlikta analizė.

|   | Inkrementiniai kaštai | Inkrementiniai QALYs | ICER  |
|---|-----------------------|----------------------|-------|
| Pagrindinė analizė  | *****                 | *****                | ***** |
| Log-logistic funkcija OS duomenims abiejose šakose PALOMA-1 duomenims             | *****                 | *****                | ***** |
| Apatinė tikėtinos OS naudos riba, (0 mėn. nauda) PALOMA-1 duomenimis              | *****                 | *****                | ***** |
| OS nauda lygi PALOMA-1 tyrime stebėtai PFS naudos medianai (10 mėn.)              | *****                 | *****                | ***** |
| Weibull funkcija OS duomenims ir lognormal funkciją PFS duomenims PALOMA-1 tyrime | *****                 | *****                | ***** |
| OS nauda lygi PALOMA-2 tyrime stebėtai PFS naudos medianai (10,3 mėn.)            | *****                 | *****                | ***** |
| Kaštams ir efektyvumui taikomas 0% diskontavimo koeficientas                      | *****                 | *****                | ***** |
| Kaštams ir efektyvumui taikomas 6% diskontavimo koeficientas                      | *****                 | *****                | ***** |

Didžiausią įtaką ICER turi BI bei IBLP įvertinimas, kuris šioje situacijoje yra labai neaiškus ir neapibrėžtas. Naudojant apatinę BI įvertinimo ribą - referentinė kaštų naudingumo vertė yra viršijama maždaug \*\*\*\*\* kartus, o naudojant viršutinę ribą - ICER atitinka referentinę kaštų naudingumo vertę. Tai įrodo, jog egzistuoja neapibrėžtumas BI įvertinime.

Tarnybos atlikta scenarijų analizė su PGS pateikta 23 lentelėje. Referentinė kaštų naudingumo vertė viršyta paryškintuose scenarijuose – taip pat – pagrindinio atvejo analizėje.

23 lentelė. Scenarijų analizė su PGS. Tarnybos atlikta analizė.

|   | Inkrementiniai kaštai | Inkrementiniai QALYs | ICER  |
|---|-----------------------|----------------------|-------|
| Pagrindinė analizė  | *****                 | *****                | ***** |
| Log-logistic funkcija OS duomenims abiejose šakose PALOMA-1 duomenims             | *****                 | *****                | ***** |
| Apatinė tikėtinos OS naudos riba, (0 mėn. nauda) PALOMA-1 duomenimis              | *****                 | *****                | ***** |
| OS nauda lygi PALOMA-1 tyrime stebėtai PFS naudos medianai (10 mėn.)              | *****                 | *****                | ***** |
| Weibull funkcija OS duomenims ir lognormal funkciją PFS duomenims PALOMA-1 tyrime | *****                 | *****                | ***** |
| OS nauda lygi PALOMA-2 tyrime stebėtai PFS naudos medianai (10,3 mėn.)            | *****                 | *****                | ***** |
| Kaštams ir efektyvumui taikomas 0% diskontavimo koeficientas                      | *****                 | *****                | ***** |
| Kaštams ir efektyvumui taikomas 6% diskontavimo koeficientas                      | *****                 | *****                | ***** |

Jautrumo bei scenarijų analizėje aptariama daug skirtingų atvejų, jautrumo analizėje įvertinamos prielaidų alternatyvos. Taikant Pareiškėjo siūlomą PGS, jau pagrindinio atvejo analizėje

yra viršijama referencinė kaštų naudingumo vertė, todėl ir jautrumo analizėje nagrinėjamuose atvejuose referencinė kaštų naudingumo vertė yra viršijama.

### **Pagrindiniai ekonominės analizės trūkumai**

Pagrindiniai ekonominės analizės trūkumai: **analizuojama pacientų populiacija neatitinka siūlomos indikacijos**, nes tyrimuose nagrinėjamos tik pomenopauziniame laikotarpyje esančios moterys, o Ibrance siūloma kompensuoti nepriklausomai nuo menopauzės statuso; **netinkamas palyginamasis gydymas**. Pirmojo vertinimo metu, Pareiškėjas buvo informuotas, jog ekonominėje analizėje palbociklibo ir letrozolo derinys turi būti lyginamas su: palbociklibu ir fulvestrantu, abemaciclibu ir fulvestrantu, ribociklibu su letrozolu pre- ir perimenopauziniame laikotarpyje bei su fulvestranto monoterapija. Tačiau Pareiškėjas nepateikė tinkamų palyginimų ir ekonominės analizės **neatnaujino**.

Tarnyba laiko, jog patikimesni ir tinkamesni analizei duomenys yra gaunami iš PALOMA-2 klinikinio tyrimo, kuris yra III fazės, aklas, didelės imties tyrimas, turintis daugiau galios nei PALOMA-1 klinikinis tyrimas. Ekonominėje analizėje šiuo metu yra neįmanoma tiksliai įvertinti BI rezultatų. Dėl šios priežasties, Tarnyba renkasi, jog analizėje turėtų būti naudojami tiesioginiai duomenys iš PALOMA-1 klinikinio tyrimo, kuriame, tikėtina, dėl per mažos imties, buvo **nenustatytas BI skirtumas tarp grupių**. Šis neapibrėžtumas gali būti išspręstas tik gavus daugiau BI duomenų iš PALOMA-2 klinikinio tyrimo. Pareiškėjas buvo informuotas apie analizės trūkumus ir pateikė atsakymus. Pareiškėjo buvo prašoma pateikti atnaujintą ekonominę analizę su tinkamais palyginamaisiais gydymais, tačiau Pareiškėjas pateikė tik netiesioginį palyginimą MAIC tarp palbociklibo ir fulvestranto, ribociklibo ir fulvestranto bei abemaciclibo ir fulvestranto. Tarnyba mano, jog šis palyginimas šiuo atveju nėra aktualus. Taipogi, buvo nepateikta atnaujinta ekonominė analizė.

Į vertinimui pateiktus klinikinius tyrimus PALOMA-1 ir PALOMA-2 buvo įtrauktos tik pomenopauzinio laikotarpio pacientės, o vaistą siūloma kompensuoti nepriklausomai nuo menopauzinio statuso. Tarnyba prašė pateikti palbociklibo ir aromatazės inhibitoriaus derinio efektyvumo įrodymus, skiriant vaistus pre- ir perimenopauziniu laikotarpiu arba, jei tokių duomenų nėra, Tarnyba siūlė siaurinti vaisto indikaciją kompensavimui – vaistus skirti tik pomenopauziniu laikotarpiu. Pareiškėjas pripažino, jog pateiktuose tyrimuose nagrinėjamos tik pomenopauzinio laikotarpio moterys, tačiau papildomų duomenų nepateikė ir atsisakė siaurinti kompensuojamą indikaciją, nes palbociklibo naudą pre- ir perimenopauziniu laikotarpiu patvirtino SMC bei NICE ir ESMO gairėse yra numatyta tokia gydymo galimybė.

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 abemaciclibas ir fulvestrantas. Taip pat ribociklibas su aromatazės inhibitoriais pre- ir perimenopauziniame laikotarpyje bei ribociklibas su fulvestrantu pomenopauziniame laikotarpyje. Palbociklibo kompensavimui siūloma indikacija atitinkadali šių vaistų indikacijų, todėl Tarnyba mano, jog pareiškėjas turėjo pateikti netiesioginį palyginimą su šiais preparatais. Taip pat, analizei pateiktuose tyrimuose buvo nagrinėjamos tik pomenopauzinio laikotarpio pacientės - kai Ibrance siūloma kompensuoti nepriklausomai nuo menopauzės statuso, todėl nagrinėjama populiacija neatitinka kompensavimui pateiktos indikacijos. Pareiškėjui šie trūkumai buvo įvardinti, tačiau Pareiškėjas nepateikė papildomų reikalingų duomenų, todėl Tarnyba laiko, jog ši Paraiška nebuvo tinkamai adaptuota Lietuvos Respublikos klinicinei situacijai ir pateikti duomenys yra netinkami įvertinimui ir pagrindinis ekonominės analizės rezultatas – ICER – lieka neapibrėžtas lyginant su standartiniu gydymu Lietuvoje.

Taipogi, Paraiškoje yra naudojami duomenys iš klinikinio tyrimo PALOMA-1, tačiau Tarnyba laiko, jog analizei tinkamesni duomenys yra gaunami PALOMA-2 klinikiniame tyrime, dėl didesnės pacientų imties. Dabartiniu metu BI analizė yra labai neapibrėžta ir nepasiektas skirtumas

tarp grupių PALOMA-1 tyrime. Tarnyba pripažįsta, jog tikėtina, kad palbociklibas sukuria papildomą naudą BI, tačiau šiuo metu ši nauda yra labai neaiški dėl trūkstamos informacijos. Šį neapibrėžtumą galima sumažinti tik gavus papildomų duomenų iš PALOMA-2 klinikinio tyrimo.

## 11. IŠVADA

PALOMA-2 – tai tarptautinis, daugiacentris, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas 3 fazės klinikinis tyrimas, kuriame buvo lygintas palbociklibo ir letrozolo derinio bei placebo ir letrozolo derinio veiksmingumas ir saugumas pomenopauzinio laikotarpio pacientėms, sergančioms lokaliai progresavusiu arba metastazavusiu krūties vėžiu, kuriame HR teigiami, o HER2 rodmuo neigiamas. Pagrindinė vertinamoji baigtis šiame tyrime buvo IBLP tyrėjų vertinimu. Po 23 mėnesių stebėjimo medianos, IBLP tyrėjų vertinimu palbociklibo-letrozolo grupėje buvo 24,8 (22,1 - neįvertinama), o placebo – letrozolo grupėje - 14,5 (95 proc. 12,9 - 17,1), ligos progresavimo ar mirties RS 0,576 (0,463 - 0,718, vienpusė  $p < 0,000001$ ). Remiantis atnaujintos analizės duomenimis (37,6 mėn. stebėjimo mediana palbociklibo-letrozolo grupėje ir 37,3 mėn. stebėjimo mediana placebo-letrozolo grupėje), IBLP mediana tyrėjų vertinimu palbociklibo-letrozolo grupėje buvo 27,6 mėn. (95 proc. PI 22,4 – 30,3 mėn.), o placebo-letrozolo grupėje 14,5 mėn. (95 proc. PI 12,3–17,1), (RS, 0,563 (95 proc. PI 0,461–0,687);  $P < 0,0001$ ). Galutinės IBLP analizės metu buvo taip pat buvo atlikta ir tarpinė BI analizė. Ši analizė buvo atlikta įvykus 133 mirtims abeiose grupėse, o tai atitiko apie 34 proc. mirčių reikalingų galutinei BI analizei. Paraiškoje nurodyta, kad nebuvo galima pateikti išvadų apie BI dėl nepakankamos duomenų brandos, bet buvo pažymėta, kad iš anksto numatytas reikšmingumo lygmuo nebuvo pasiektas, todėl BI duomenys turi būti renkami iki numatytos galutinės BI analizės.

Pareiškėjas nepateikė prašytų palyginimų su kitais šiuo metu Lietuvoje kompensuojamaisiais vaistais ir klinikinių tyrimų, kurie pagrįstų palbociklibo ir letrozolio skyrimą pre- ir perimenopauziniu laikotarpiu (žr. esminės pastabos ir neaiškumai).

### TV vertinimo išvada:

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

Siūlomo kompensuoti vaistinio preparato duomenys apie palyginamąjį efektyvumą yra netinkami vertinti, kadangi įvertinimui pateiktuose klinikiniuose tyrimuose PALOMA-1 ir PALOMA-2 buvo įtrauktos tik pomenopauzinio laikotarpio pacientės, o vaistą siūloma kompensuoti nepriklausomai nuo menopauzinio statuso. Apie šį neatitikimą Pareiškėjas buvo informuotas

Siūlomo kompensuoti vaistinio preparato klinikinis veiksmingumas yra nepagrindžiantis nesiskiriančios ar papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinicine praktika, kadangi klinikiniuose tyrimuose naudotas palyginamasis preparatas (letrozolas), nors ir gali būti skiriamas pagal Lietuvoje taikomą klinikinę praktiką, tačiau nėra laikomas optimaliu palyginamuoju preparatu, kadangi šioms pacientėms taip pat gali būti skiriamas abemaciklibas su fulvestrantu arba ribociklibas su aromatazės inhibitoriumi (pre- ir perimenopauziniu laikotarpiu) ar fulvestrantu (pomenopauziniu laikotarpiu). Kadangi ribociklibas ir abemaciklibas yra CDK 4/6 inhibitoriai kaip ir palbociklibas, vertinama, kad šie deriniai yra tinkamesni palyginimui.

### FE vertinimo išvada:

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

Siūlomo kompensuoti vaistinio preparato pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti dėl netinkamo palyginamojo preparato, nagrinėjamos populiacijos neatitikimo indikacijai bei netinkamo BI įvertinimo.

## 12. REKOMENDACIJA

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

Rekomenduojama **nekompensuoti** vaistinio preparato pagal paraiškoje nurodytą indikaciją

## 13. PRIEDAI

Priedas Nr. 1. Literatūros sąrašas, 8 lapai;

Priedas Nr. 2. Vaistinio preparato klinikinio ir ekonominio vertinimo protokolas, 76 lapai;

Priedas Nr. 3. Vaistinių preparatų prieinamumo gerinimo schema, 3 lapai.

Priedas Nr. 4. Prognozuojamų privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto išlaidų apskaičiavimo protokolas, 4 lapai.

Priedas Nr. 5. Pacientų organizacijos Onkologija.lt pateiktas užpildytas klausimynas, 3 lapai.

Viršininkas

Gytis Andrulionis