

Originalas nebus siunčiamas



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

UAB Roche Lietuva  
El. paštas: info.vilnius@roche.com

2020-09-10 Nr. 123.1/2R-  
I 2020-06-22 Nr. 28 2143

**DĖL VAISTINIO PREPARATO TRASTUZUMABO-EMTANSINO (KADCYLA) PARAIŠKOS ĮTRAUKTI Į KOMPENSUOJAMŲJŲ VAISTŲ SĄRAŠUS IŠSAMIAUS VERTINIMO REZULTATŲ**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) įvertino UAB Roche Lietuva (toliau – Pareiškėjas) pateiktos vaistinio preparato trastuzumabo-emtansino (Kadcyla) paraišką (toliau – Paraiška) (*Kadcyla monoterapijai yra skirtas teigiamą HER2 rodmenį turinčiu ankstyvuojų krūties vėžiu sergančių suaugusių pacientų adjuvantiniam gydymui, kuriems po neoadjuvantinio taksanų vartojimu pagrįsto gydymo ir į HER2 nukreiptos terapijos yra likutinė invazinė krūties ir (ar) limfmazgių liga*) įtraukti vaistinį preparatą į kompensuojamųjų vaistų sąrašą I-IV skyriuose pateiktą informaciją apie vaistinio preparato palyginamąjį efektyvumą, palyginamąjį saugumą, klinikinį veiksmingumą bei atliko paraiškos farmakoekonominės analizės įvertinimą. Prašome papildomai pateikti informaciją ir atsakyti į klausimus pagal paraiškos dalis:

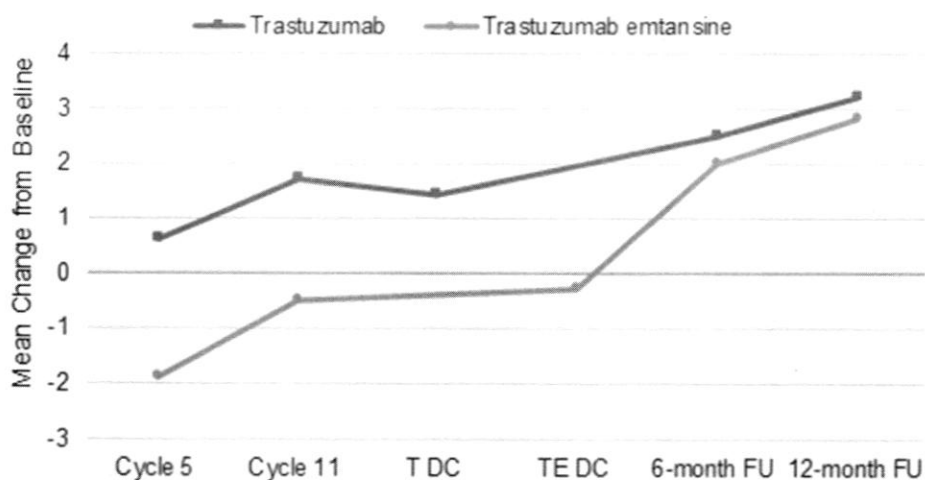
1. Palyginamasis efektyvumas:

1.1. Pateikti KATHERINE klinikinio tyrimo duomenys yra daugiau nei 2 metų senumo. Atsižvelgiant į tai, Pareiškėjo yra prašoma pateikti atnaujintus išgyvenamumo be invazinės ligos (angl. *invasive disease-free survival*) ir bendrojo išgyvenamumo (angl. *overall survival*) duomenis.

1.2. Maloniai prašome paaiškinti, kokiais tyrimais (metodais) buvo vertinama gydymo trastuzumabu-emtansinu efektyvumas (t. y. naviko invazyvumo nebuvimą). Taip pat prašome pateikti duomenis apie galimus vertinimo skirtumus tarp klinikinio tyrimo centrų bei kaip buvo kontroliuojamas šių skirtumų poveikis klinikinio tyrimo rezultatams.

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

1.4. Pareiškėjas paraiškoje pateikė grafiškai pavaizduotus (Figure 5) QLQ-C30 klausimyno rezultatus, tačiau nėra aišku, kodėl pasirinkta gyvenimo kokybę vertinti būtent po 5 ir 11 gydymo trastuzumabu ir trastuzumabo emtansino ciklą kai žinoma, jog tyrimo metodikoje nurodyta, jog gydymas šiais vaistais turi būti taikomas 14 ciklų. Maloniai prašome argumentuotai pagrįsti tokį pasirinkimą. Pareiškėjo prašoma paaiškinti, ką atitinka taškai grafike “T DC” ir “TE DC”. Pareiškėjo taip pat prašoma patikslinti kokią stebėjimo laikotarpio (angl. *follow-up*) trukmę nuo **randomizacijos** atitinka taškai grafike 6-month FU ir 12-month FU. Figure 5: Mean change from baseline over time in EORTC QLQ-C30 GHS



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

**Source:** Schneeweiss *et al.* 2019

1.5. Taip pat atkreipiamas dėmesys, kad gauti gyvenimo kokybės klausimynų (QLQ-C30 ir QLQ-BR23) rezultatai pateikti tik skaitinėmis reikšmėmis, statistinio palyginimo tarp trastuzumabo ir trastuzumabo-emtansino grupių, todėl nežinoma, ar šie duomenys statistiškai reikšmingi. Jeigu įmanoma, prašome pateikti statistinį palyginimą tarp šių grupių. Pateikti paraiškoje gyvenimo kokybės rezultatai (*Figure 5*) yra tik po gana trumpo sekimo laikotarpio, galbūt yra ir būtų galima pateikti gyvenimo kokybės duomenis po ilgesnio laikarpio?

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

2. Palyginamasis saugumas: klausimai neteikiami.

3. Klinikinis veiksmingumas:

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

3.2. Prašome paaiškinti, kaip klinikinėje praktikoje planuojama įgyvendinti trastuzumabo pakeitimą į trastuzumabo-emtansiną adjuvantiniam gydymui pacientams, kurie jau gavo dalį gydymo ciklų trastuzumabu, ar trastuzumabas-emtansinas bus pradedamas skirti pacientams, kurie gydymo nėra gavę.

4. Farmakoekonominė analizė:

4.1. Prašome pateikti detalią gyvenimo kokybės vertinimo klinikiniam tyrimui KATHERINE metodiką. Prašome detalizuoti kiek kartų išgyvenamumo be invazinės ligos laikotarpiu pacientai pildė klausimynus aktyvaus gydymo metu ir kiek kartų po jo. Prašome pagrįsti, kad išgyvenamumo be invazinės ligos laikotarpiu gyvenimo kokybė skiriasi priklausomai nuo to ar yra taikomas aktyvus gydymas. Jeigu skirtumas yra tik nominalinis, nesant papildomo pagrindimo, gyvenimo kokybė pateiktame modelyje turėtų būti vertinama kaip nepriklausoma nuo to ar taikomas aktyvus gydymas, ar ne.

4.2. Gyvenimo kokybė esant metastazavusiai ligai buvo vertinama pagal *Lloyd et al.* publikuotus rezultatus, taip pat yra galimi ir kiti gyvenimo kokybės reikšmių rinkiniai (*Hedden et al., Lindgren et al., Paracha et al.*). Prašome pagrįsti gyvenimo kokybės koeficientų reikšmių, naudotų vertinti gyvenimo kokybei esant metastazavusiai ligai, pritaikomumą ekonominėje analizėje vertintai klinikinio tyrimo KATHERINE populiacijai.

4.3. Ekonominėje analizėje daroma prielaida, kad bet koks ligos atsinaujinimas (angl. *reccurence*) (lokalus atsinaujinimas arba tolimosios metastazės) bus gydomas kaip metastazavusi liga. Atsižvelgiant į tai, kad skiriasi lokalaus ligos atsinaujinimo ir metastazavusios ligos gydymas bei į tai, kad trastuzumabo-emtansino grupėje lyginant su trastuzumabu tarp bet kokio ligos atsinaujinimo didesnę dalį sudarė metastazavusi liga, prašome pagrįsti kaip tai galėjo paveikti galutinius rezultatus.

4.4. Ekonominiame modelyje taikoma prielaida, kad gydymo trastuzumabo-emtansino gydymo efektas, lyginant su trastuzumabu, silpnėti pradės tik nuo 84 mėn. ir susilygins tik po 120 mėn. Tarnyba sutinka su teiginiu, kad yra didelė tikimybė, kad trastuzumabui-emtansinui būdingas po vaisto vartojimo besitęsiantis gydomasis efektas, tačiau atsižvelgiant į tai, kad ekonominėje analizėje naudojami klinikinio tyrimo 62 mėn. duomenys bei į tai, kad analizės rezultatai yra jautrūs šiai prielaidai, prašome argumentuoti pasirinktas gydymo efektyvumo besitęsiančio po aktyvaus gydymo trukmę. Taip pat prašome įvertinti galimus neapibrėžtumus kylančius iš šios prielaidos.

4.5. Ekonominėje analizėje taikoma prielaida, kad nuo 36 mėn. iki 120 mėn. didės išgijusių pacientų dalis (angl. *cure proportion*), t. y. daroma prielaida, kad nuo 36 mėn. daliai pacientų liga nebeatsinaujins, o nuo 120 mėn. liga nebeatsinaujins nei vienam pacientui. Šių pacientų mirtingumas yra vertinamas atsižvelgiant tik į Lietuvos gyventojų mirtingumo rodiklius. Prašome pagrįsti šių konkrečių reikšmių (36 mėn. ir 120 mėn.) naudojimą ekonominėje analizėje.

4.6. Atkreipiame dėmesį, kad ekonominės analizės rezultatai yra labai neapibrėžti, nes trūksta ilgalaikio stebėjimo duomenų ir didžioji ekonominėje analizėje naudojamų duomenų dalis yra ekstrapoliuota. Keičiant pateikto modelio pasirinktis (įskaitant ir aprašytas 4.4 bei 4.5 punktuose) stebimi žymūs rezultatų pokyčiai. Taip pat mažinant laiko perspektyvą, siekiant sumažinti ekstrapoliacijų sukeltus neapibrėžtumus kaštų naudingumo koeficientas didėja eksponentiškai, todėl išvadų apie trastuzumabo-emtansino kaštų naudingumą formavimas yra apsunkintas didelio neapibrėžtumo, kuris gali turėti įtakos farmakoekonominio vertinimo sprendimo priėmimui. Prašome Pareiškėjo pasiūlyti kaip turėtų būti vertinami bei valdomi šie ekonominės analizės neapibrėžtumai.

4.7. Ekonominėje analizėje nepageidaujamų reiškinių (NR) sukelti gyvenimo kokybės praradimai bei jų gydymui reikalingi kaštai nėra įvertinti. Atsižvelgiant į tai, kad trastuzumabo-emtansinui būdingi dažnesni NR, prašome įtraukti juos į analizę.

4.8. Pareiškėjas teigia, kad Lietuvai adaptuotoje ekonominėje analizėje taikoma prielaida, kad visais atvejais bus naudojamas biologiškai panašus trastuzumabas, tačiau analizės rezultatai yra jautrūs vaistinio preparato *Herceptin* kainos pokyčiams (pateiktame modelyje pasirinktis *Biosimilar trastuzumab IV* yra 100 proc.). Prašome paaiškinti stebėtus rezultatų pokyčius priklausomai nuo *Herceptin* kainos. Negalint paaiškinti rezultatų siūlome į modelio pasirinktyse prie *Herceptin* įvesti tuos pačius duomenis, kokie yra taikomi biologiškai panašiam trastuzumabui.

4.9. Atkreipiame dėmesį, kad centralizuotai iš PSDF lėšų perkamų vaistų informaciją galima rasti Centriniam viešųjų pirkimų portale ([www.cvpp.lt](http://www.cvpp.lt)) sutarčių skiltyje. Prašome atlikti skaičiavimus naudojantis šiomis vaistinių preparatų kainomis.

Atkreipiame dėmesį, kad Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo, patvirtinto Įsakymu, 20<sup>12</sup> punktas numato, kad ištaisyti nustatytus paraiškų trūkumus galite per 60 kalendorinių dienų nuo šio rašto gavimo. Papildomai informuojame, kad Pareiškėjas paraiškos duomenis gali tikslinti tik vieną kartą. Jeigu turite papildomų klausimų dėl paraiškos tikslinimo, prašome kreiptis el. p.: [stv@vvkt.lt](mailto:stv@vvkt.lt).

Viršininkas



Gytis Andrulionis