



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

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

1. INDIKACIJA

Ribociklibas (Kisqali), 200 mg, plėvele dengtos tabletės

Kisqali skirtas vartoti derinyje su aromatazės inhibitoriumi skirtas moterų po menopauzės, lokaliai progresavusio ar metastazavusio krūties vėžio, kai nustatoma hormonų receptorių (HR) ir nenustatoma žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus 2 (angl. *human epidermal growth factor receptor 2* – HER2) rodmens, gydymui kaip pradinė endokrininė terapija

TLK-10-AM C50

Skyrimo sąlygos nesiūlomos, siūloma kompensuoti pagal dalį registruotos indikacijos.

2. DOZAVIMAS

Rekomenduojama dozė yra 600 mg (po tris 200 mg plėvele dengtas tabletes) ribociklibo kartą per parą, skiriant 21 dieną paeiliui, o vėliau darant 7 dienų trukmės pertrauką; tai sudaro visą 28 dienų trukmės gydymo ciklą. Gydymą reikia tęsti tol, kol pacientei nustatoma klinikinė gydymo nauda arba kol nepasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis. Kisqali reikia skirti kartu su 2,5 mg letrozolo ar kitu aromatazės inhibitoriumi. Kai Kisqali skiriamas kartu su aromatazės inhibitoriumi, aromatazės inhibitoriaus reikia vartoti per burną kartą per parą nepertraukiamai viso 28 dienų trukmės gydymo ciklo metu.

3. VAISTINIO PREPARATO PRIEINAMUMAS

Registravimo data: 2017-08-24.

Tiekimo Lietuvos rinkai pradžios data nenurodyta.

4. INFORMACIJA APIE BŪKLĘ

Vėžys yra antroje vietoje mirties priežasčių struktūroje po širdies ir kraujagyslių ligų [1]. Moterų navikinių susirgimų tarpe, krūties vėžys (TLK-AM-10 kodas C50) yra dažniausia mirties priežastis tiek Europoje, tiek Lietuvoje. Europoje 2012 metais buvo registruota 464100 naujų krūties vėžio susirgimų bei 142980 mirčių atvejų [2]. Lietuva patenka tarp 15 pasaulio šalių, kuriose mirtingumas nuo krūties vėžio yra didžiausias [3].

GLOBOCAN duomenimis [4] Lietuvoje naujų susirgimų dažnis 100000-ių gyventojų siekia 59,6 atvejus, o mirčių – 16,0. Naujų susirgimų dažnis registruojamas Lietuvoje yra didesnis nei prostatos ir storžarnių vėžio. Esant pažengusioms ligos stadijoms ši liga sunkiai pasiduoda gydymui,

o pacientų išgyvenamumo mediana siekia 2-3 metus, o 5 metų išgyvenamumas vos 25 proc. [5, 6].

Šiuolaikinės sisteminio krūties vėžio gydymo gairės numato šias gydymo alternatyvas moterims sergančioms krūties vėžiu: chemoterapija, biologinė terapija ir hormonoterapija. Krūties vėžio gydymas parenkamas įvertinus prognostinius ir predikcinius veiksnius, vėžio stadiją, ligos išplitimą, rizikos grupę, bendrą paciento būklę pagal Rytų kooperatinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group* - ECOG) pasiūlytą pacientų funkcinės būklės vertinimo skalę, ir numatomą gyvenimo trukmę. Estrogenų (ER) ir progesteronų (PR) receptorių raiška bei HER2/neu geno ekspresija arba amplifikacija yra krūties vėžio predikciniai veiksniai, kurių vertinimas yra reikalingas gydymui parinkti ir atsakui į jį įvertinti.

Numatomas tikslinės krūties vėžio populiacijos, kuriai galėtų būti taikomas gydymas ribociklibu derinyje su aromatazės inhibitoriumi, skaičius pateikiamas pagal VLK 2019-11-06 d. prognozuojamų PSDF biudžeto išlaidų vaistiniam preparatui Ribociclib (Kisqali), siūlomam įrašyti į Kompensuojamųjų vaistų sąrašus, apskaičiavimo protokolą, kuriame remiamasi Lietuvos onkologų chemoterapeutų draugijos 2019-07-02 d. raštu Nr. 2019/007/01 pateikta informacija apie prognozuojamą pacientų skaičių. Taip pat laikoma, jog 80 proc. pacienčių būtų gydomos pomenopauziniu laikotarpiu. Remiantis Kisqali preparato charakteristikų santraukoje (PCS) esančia informacija apie išgyvenamumą be ligos progresavimo, laikoma, jog viena pacientė bus gydoma vidutiniškai 25,3 mėn. (2 metus ir 1 mėnesį).

Lietuvoje krūties vėžiui gydyti skirtų vaistų skyrimo tvarką reglamentuoja 2011 m. liepos 22 d. SAM įsakymas Nr. V-713 „Dėl krūties piktybinio naviko ambulatorinio gydymo kompensuojamaisiais vaistais tvarkos aprašo patvirtinimo“ [7]. Metastazavusiam krūties vėžiui Lietuvoje gali būti taikomos įvairios įrodymais pagrįstos chemoterapijos schemos, skiriant skirtingas doksorubicino, ciklofosfamido, metotreksato, fluorouracilo, docetakselio, paklitakselio, vinorelbino, kapecitabino, cisplatinos dozes ir kombinacijas. Chemoterapijos schemos parenkamos atsižvelgiant į tai, kokios chemoterapijos schemos pacientui buvo paskirtos anksčiau, kaip toleravo gydymą, kiek laiko truko remisija. Esant didelei HER-2 receptorių raiškai (HER2 receptoriumi vadinamas baltymas, aptinkamas ant piktybinio naviko ląstelės paviršiaus), galima skirti biologinę terapiją trastuzumabu ar lapatinibu kartu su gydymu pagal chemoterapijos schemą arba baigus gydymą pagal chemoterapijos schemą. Atsakas į skiriamą gydymą monitoruojamas vadovaujantis RECIST (angl. *Response evaluation criteria in solid tumors*) solidinių navikų gydymo poveikio kriterijais. Metastazių išplitimo įvertinimas būtinas kiekvieną kartą prieš skiriant tolesnį gydymą, po 3–6 chemoterapijos ciklų, keičiant pradėtą gydymą, įtariant, kad liga progresuoja bei planuojant nutraukti gydymą, atsiradus vaistų netoleravimo požymių [8].

Krūties vėžiu sergančios pacientės Lietuvoje gydomos hormonoterapija antiestrogenais (tamoksifenu, fulvestrantu), fermentų inhibitoriais (letrozolu, anastrozolu), progestiniais ir gonadotropiną atpalaiduojančiais hormonų analogais (GAH analogais) kaip pirmaeiliais vaistais, iki ligai progresuojant. Ligai progresuojant skiriami kaip antraeiliai kitų fermentų inhibitorių vaistai moterims po menopauzės, kurių anksčiau nebuvo skirta. Jei kaip adjuvantiniai ar pirmaeiliai vaistai metastazavusiam krūties vėžiui gydyti buvo skirti fermentų inhibitoriai, tai kaip antraeilis vaistas iki ligai progresuojant gali būti skiriamas kitas fermentų inhibitorius ar tamoksifenas. Jei kaip adjuvantinis ar pirmaeilis vaistas metastazavusiam krūties vėžiui gydyti buvo skiriamas tamoksifenas, tai kaip antraeilis vaistas iki ligai progresuojant gali būti skiriamas fermentų inhibitorius ar fulvestrantas [9].

Hormonoterapija esant metastazavusiam krūties vėžiui skiriama tik nustačius teigiamus ER ir/ar PR ar nenustačius hormonų receptorių ir nesant galimybės juos nustatyti, jeigu stebima ilgalaikė remisija po pirminio gydymo, ar jei buvo atsakas į ankstesnį gydymą tamoksifenu [8-9].

Krūties vėžiu sergančius pacientus rekomenduojama pakartotinai tirti kas 3–4 mėnesius pirmuosius dvejus metus, kas 6 mėnesius – trečiaisiais ir ketvirtaisiais metais, vėliau – kartą per metus. Tęsti gydytojų specialistų skirtą gydymą kompensuojamaisiais vaistais, išrašyti sisteminio gydymo ir hormonų terapijos kompensuojamųjų vaistų, jei liga neprogresuoja ir nėra gydymo netoleravimo požymių, gali šeimos gydytojas. Įtaręs, kad liga progresuoja, šeimos gydytojas turi siųsti pacientą į asmens sveikatos priežiūros įstaigą, kurioje yra galimybės nuodugniai ištirti ligos

išplitimą ir taikyti kompleksinį gydymą [8].

Esant lokaliai progresavusiam ar metastazavusiam krūties vėžiui, kai nustatomi HR ir nenustatomi HER2 rodmenys, 2017 m. NCCN (Nacionalinis išplėstinis vėžio tinklas) gairės pacientėms, kaip pirmo pasirinkimo gydymą rekomenduoja CDK4/6 inhibitorius kombinacijoje su aromatazės inhibitoriais (1 kategorija). Pacientėms, kurioms įvykusi menopauzė ir nustatomas rezistentiškumas endokrininei terapijai, NCCN gairės rekomenduoja skirti everolimusą su eksemestanu (remiantis BOLERO-2 klinikinio tyrimo duomenimis) [10].

ESMO/ABC4 gairės [11], taip pat, rekomenduoja kaip pirmo pasirinkimo gydymą CDK4/6 inhibitoriais kartu su aromatazės inhibitoriumi, esant pažengusiam HR+/HER2 krūties vėžiui. Chemoterapija rekomenduojama tik esant visceralinei krizei arba esant rezistentiškumui endokrininei terapijai. 2017 m. NICE gairės [12] rekomenduoja ribociklibą kombinacijoje su aromatazės inhibitoriumi kaip pirmo pasirinkimo gydymo metodą esant pažengusiam HR+/HER2 moterų krūties vėžiui po menopauzės gydyti.

ŠIUO METU LIETUVOJE PRIEINAMI GYDYMO BŪDAI

Moterims pomenopauziniu laikotarpiu, sergančioms lokaliai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu, kai nustatomi teigiami HR, o HER2 yra neigiamas, kaip pradinė endokrininė terapija lokaliai išplitusiam ar metastazavusiam krūties vėžiui gali būti skiriama:

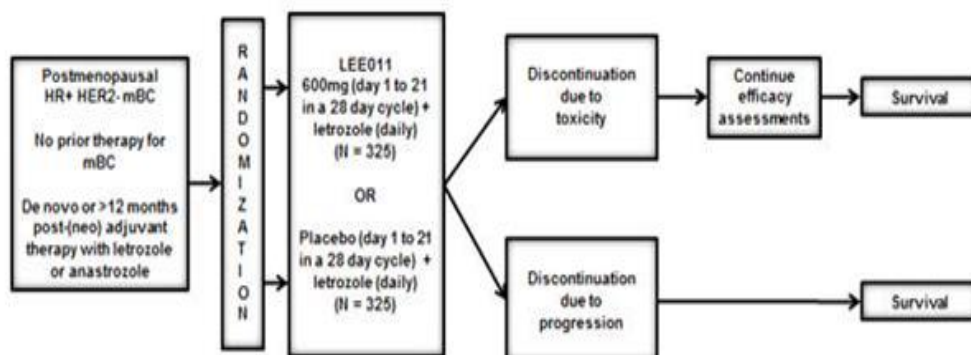
- **Nepriklausomai nuo menopauzės statuso:**
 - a. Abemaciclibas ir fulvestrantas (jei CDK4/6 inhibitorius nebuvo skirtas pirmaeiliam gydymui)
 - b. Aromatazės inhibitorius (anastrozolas, letrozolas, eksemestanas) (jei nebuvo skirti pirmaeilei endokrininei terapijai)
 - c. Tamoksifenas (jei nebuvo skirtas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

5. PALYGINAMOJO EFEKTYVUMO SANTRAUKA

MONALEESA-2

MONALEESA-2 buvo 3 fazės, dvigubai-aklas, daugiacentris, randomizuotas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kuriame ribociklibo ir letrozolio derinys buvo palygintas su placebo ir letrozolio deriniu.

Schema 3.1.1: Tyrimo MONALEESA-2 dizainas



Tyrimo metu taikytas gydymas

Gydymo ciklas truko 28 d.

Ribociklibo gr. pacientėms buvo skirtas gydymas ribociklibu 600 mg 21 d. (darant 7 d. pertrauką) ir letrozolis 2,5 mg 28 d.

Placebo gr. pacientėms buvo skirta placebo tabletė 600 mg 21 d. ir letrozolis 2,5 mg 28 d.

Letrozolio dozė negalėjo būti mažinama, o ribociklibo dozė galėjo būti mažinama, atsižvelgiant į nepageidaujamus reiškinius.

Itraukimo kriterijai:

- Moterys pomenopauziniu laikotarpiu, kurioms nustatyta HR, bet nenustatyta HER2;
- Lokaliai progresavęs ar metastazavęs krūties vėžys;
- Neskirtas sisteminis pažengusio krūties vėžio gydymas;
- ECOG 0-1;
- Išmatuojama liga pagal RECIST 1.1 kriterijus arba bent vienas lizinis pažeidimas kauluose;
- Adekvati kaulų čiulpų ir kitų organų funkcija.

Neįtraukimo kriterijai:

- Pacientės, kurioms buvusi širdies liga arba kairiojo skilvelio išmetimo frakcija <50 proc., bradikardija, tachikardija, PER intervalas >220 ms, QRS intervalas >109 ms arba QTc intervalas >450 ms;
- Ankstesnis gydymas CDK4/6 inhibitoriumi arba sisteminė chemoterapija arba endokrinine terapija pažengusiai ligai;
- Šiuo metu skiriamas priešvėžinis gydymas arba sisteminiai kortikosteroidai dėl krūties uždegimo;
- Pasikartojanti piktybinė liga;
- Centrinės nervų sistemos metastazės;
- Sutrikusi gastrointestinalinė funkcija

Pagrindinė vertinamoji baigtis

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP). Naviko vertinimas kompiuterinės tomografijos arba magnetinio rezonanso būdu buvo atliekamas atrankos metu, po to kas 8 savaites pirmuosius 18 mėnesių ir kas 12 savaičių vėliau, įskaitant pacientus, kurie nutraukė gydymą ir tuos, kuriems liga progresavo. Vertinta vadovaujantis RECIST 1.1 kriterijais. Nepriklausomas vertinimo komitetas peržiūrėjo visą radiologinę medžiagą, nežinodami, kuriai tiriamajai grupei priklausė tiriamasis.

Esminė antrinė vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas (BI), kitos antrinės vertinamosios baigtys – bendras atsako dažnis (OAD), apibrėžtas kaip visiškai arba dalinis, klinikinės naudos dažnis (KND), apibrėžtas kaip OAD ir stabili liga, trunkanti 24 savaites ar daugiau.

Statistinės analizės ypatumai

Efektyvumas buvo vertinamas visų randomizuotų pacientų populiacijoje.

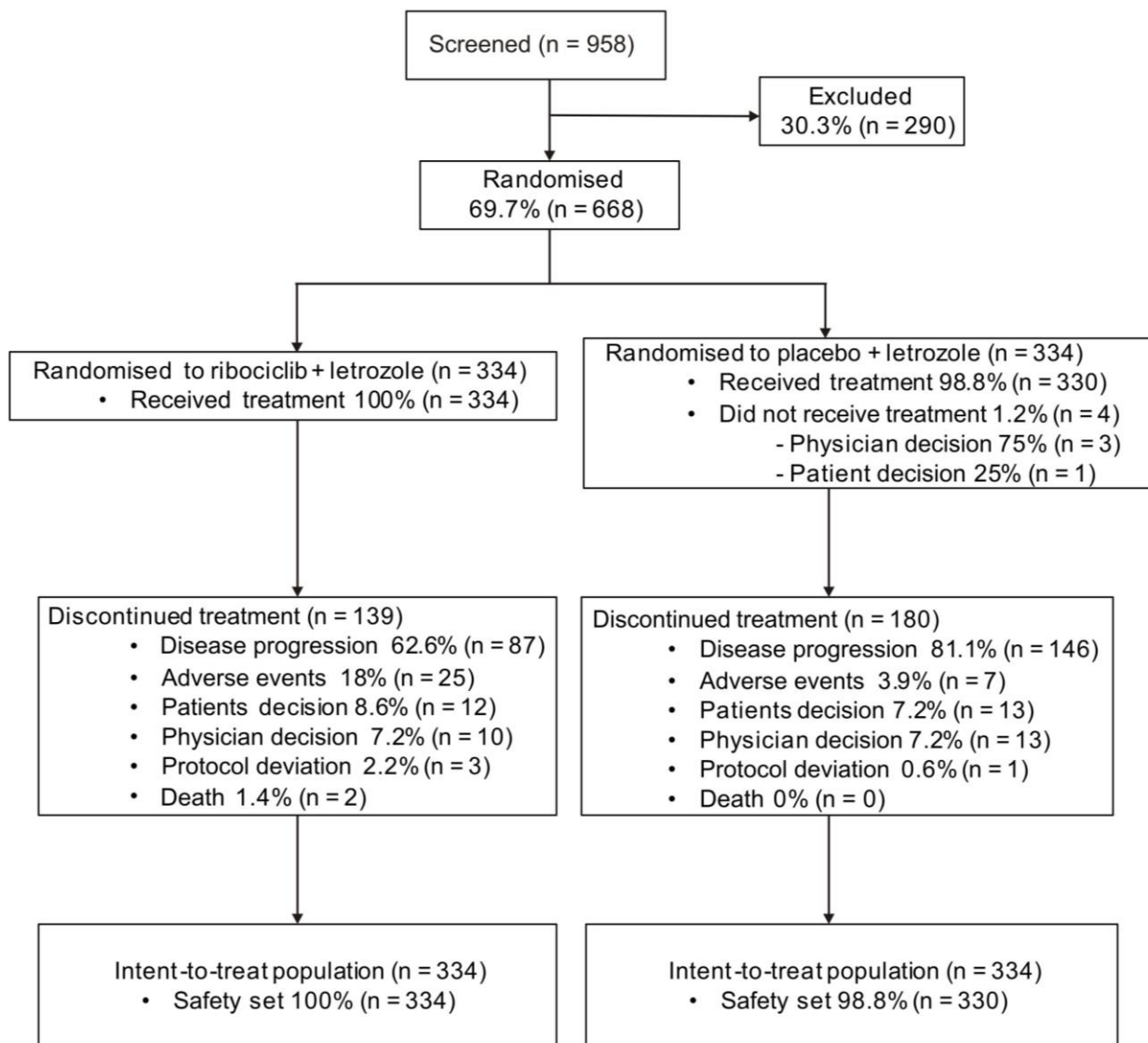
Saugumas buvo vertinamas pacientų populiacijoje, kurie gavo bent vieną ribociklibo arba placebo dozę ir buvo atliktas bent vienas saugumo vertinimas.

Pirminė efektyvumo analizė buvo atlikta lyginant IBLP abejose grupėse, naudojant *log-rank* testą, stratifikuojant pagal kepenų ar plaučių metastazių buvimą. Numatyta, kad jei bus nustatyti 302 IBLP ar mirties įvykiai, jų pakaks įrodyti rizikos santykiui (RS) 0,67 su tyrimo galia 93,5 proc., taikant vienpusę alfa 0,025 su *Haybittle-Peto* efektyvumo sustabdymo riba. Iš anksto numatyta tarpinė analizė, kai bus nustatyti 211 iš 302 (70 proc.) IBLP ar mirties įvykiai. Ribociklibo ir letrozolio derinio pranašumas (angl. *superiority*) prieš placebo ir letrozolio derinį buvo apibūdintas kaip RS 0,56 ar mažiau su p reikšme <1,29x 10⁻⁵.

Pacientų pasiskirstymas

Į klinikinį tyrimą įtrauktos 668 pacientės, kurios randomizuotos į dvi grupes santykiu 1:1: ribociklibo gr. (n=334) ir placebo gr. (=334).

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



Tiriamųjų charakteristika

Pradinės charakteristikos buvo panašios.

Lentelė 3.5.3.1. Pradinės pacientų charakteristikos klinikiniam tyrimo MONALEESA-2.

Baseline characteristics	Ribociclib group N=334	Placebo group N=334
Age, years Median (range)	62 (23–91)	63 (29–88)

Baseline characteristics	Ribociclib group N=334	Placebo group N=334
Race, n (%) ^a		
White	269 (80.5)	280 (83.8)
Asian	28 (8.4)	23 (6.9)
Black	10 (3.0)	7 (2.1)
Others or unknown	27 (8.1)	24 (7.2)
ECOG PS, n (%)		
0	205 (61.4)	202 (60.5)
1	129 (38.6)	132 (39.5)
Disease stage, n (%)		
III	1 (0.3)	3 (0.9)
IV	333 (99.7)	331 (99.1)
Disease-free interval, n (%)		
Newly diagnosed	114 (34.1)	113 (33.8)
Existing disease	220 (65.9)	221 (66.2)
≤12 months	4 (1.2)	10 (3.0)
>12 to ≤24 months	14 (4.2)	15 (4.5)
>24 months	202 (60.5)	195 (58.4)
Unknown	0	1 (0.3)
HER2 receptor status, n (%)		
Positive	1 (0.3)	1 (0.3)
Negative	333 (99.7)	333 (99.7)
Oestrogen receptor positive, n (%)	332 (99.4)	333 (99.7)
Progesterone receptor positive, n (%)	271 (81.1)	278 (83.2)
Number of metastatic sites, n (%)		
0	2 (0.6)	1 (0.3)
1	100 (29.9)	117 (35.0)
2	118 (35.3)	103 (30.8)
≥3	114 (34.1)	113 (33.8)
Site of metastases, n (%)		
Breast	8 (2.4)	11 (3.3)
Bone		
Any	246 (73.7)	244 (73.1)
Only	69 (20.7)	78 (23.4)
Visceral ^b	197 (59.0)	196 (58.7)
Lymph nodes	133 (39.8)	123 (36.8)
Other	35 (10.5)	22 (6.6)
Prior therapy, n (%) ^c		
Radiotherapy	178 (53.3)	167 (50.0)
Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy	146 (43.7)	145 (43.4)
Neoadjuvant or adjuvant endocrine therapy	175 (52.4)	171 (51.2)
Tamoxifen	140 (41.9)	145 (43.4)
Anastrozole	47 (14.1)	42 (12.6)
Letrozole	34 (10.2)	25 (7.5)

Baseline characteristics	Ribociclib group N=334	Placebo group N=334
Exemestane	19 (5.7)	25 (7.5)
Goserelin	6 (1.8)	3 (0.9)
Other	2 (0.6)	4 (1.2)

Pareiškėjo paprašyta pateikti duomenis apie Luminal A ir Luminal B krūties vėžio potipių pasiskirstymą įtrauktų pacientų populiacijoje. Pareiškėjas pateikė visų MONALEESA III fazės tyrimų duomenis, išskirstant pagal potipius.

Palyginti su pacientais, turinčiais luminalinį A potipį, kuris yra labiausiai paplitęs ir pasižymi geriausia prognostine išėjimi, pacientams, turintiems luminalinį B, HER2E ir bazalinį potipius, auglio progresavimo rizika buvo didesnė atitinkamai 1,39, 2,19 ir 2,46 karto. Kalbant apie gydymo naudą, visų potipių, išskyrus bazalinį, atveju buvo nustatyta reikšminga IBLP nauda gydant ribociklibu.

Pav. 3.5.3.1. Pasiskirstymas pagal krūties vėžio potipius.

Subtype	Treatment Arm	Distribution, n (%)	Median PFS, months, (95% CI)	HR	P Value
Luminal A	RIB	342 (45)	24.9 (22.5-NA)	0.636	< .001
	PBO	247 (45)	19.4 (16.5-24.6)		
Luminal B	RIB	155 (21)	22.2 (18.8-NA)	0.530	< .001
	PBO	126 (23)	12.9 (10.9-14.8)		
HER2-enriched	RIB	100 (13)	16.4 (12.9-22.1)	0.398	< .001
	PBO	56 (10)	5.6 (3.5-9.2)		
Basal	RIB	37 (5)	7.3 (3.7-12.5)	1.740	.096
	PBO	27 (5)	17.5 (7.2-NA)		
Normal	RIB	121 (16)	22.4 (18.5-NA)	0.507	< .001
	PBO	92 (17)	13.0 (10.0-16.6)		

NA, not achieved.

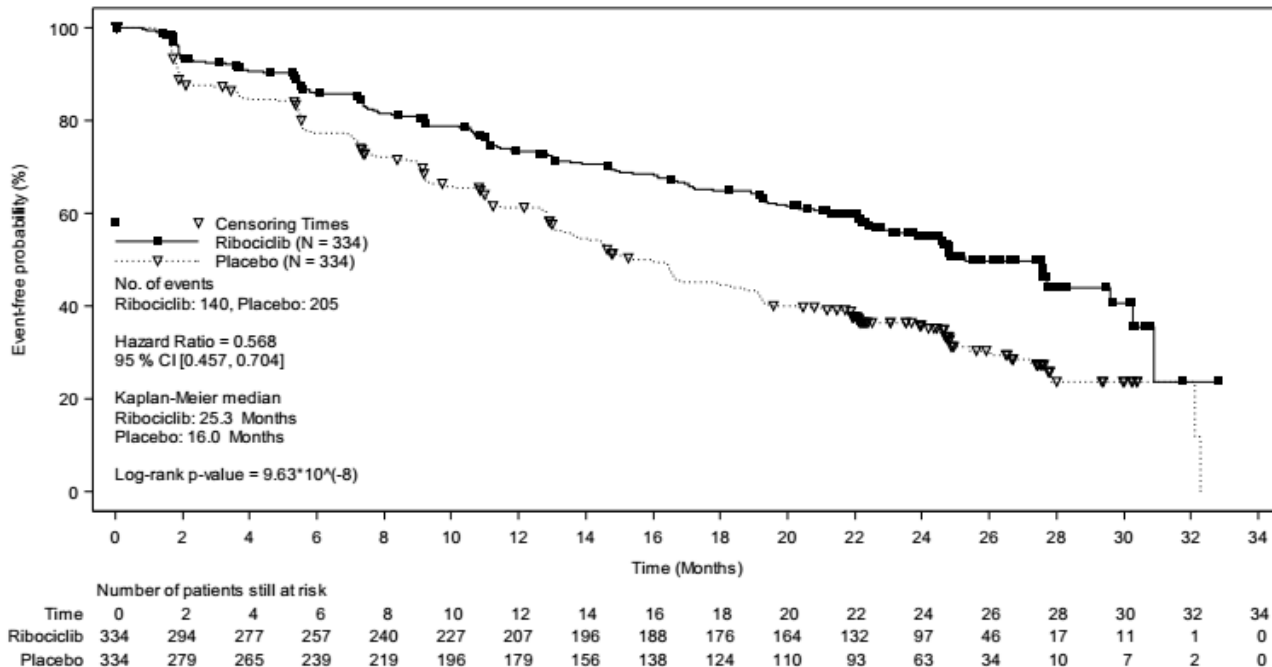
Pacientams su HER2E potipiu (HR, 0,398; P <0,0001), luminaliniu B potipiu (HR, 0,530; P = 0,0001), luminaliniu A potipiu (HR, 0,636; P = 0,0004) ir panašiu į normalų (*normal-like*) potipiu (HR, 0,507; P = 0,0004) yra nauda, gydant ribociklibu, kuri didžiausia esant HER2E potipiui. Pacientams su bazaliniu potipiu nauda nebuvo nustatyta (HR, 1,740; P = 0,096), tačiau tokių pacientų buvo mažai. Laikoma, kad klausimas išspręstas.

Rezultatai

IBLP mediana ribociklibo gr. nebuvo pasiekta (95 proc. PI 19,3 – nepasiekta), o placebo gr. – 14,7 mėn. (95 proc. PI 13,0 – 16,5), RS 0,56 (95 proc. PI 0,43 – 0,72), $p=3,29 \times 10^{-6}$. Atsižvelgiant į tai, kad p reikšmė buvo mažesnė nei alfa reikšmė paskirta šiai tarpinei analizei (0.0000129), skirtumas

tarp grupių buvo traktuojamas kaip statistiškai reikšmingas. Nepriklausomas vertinimo komitetas patvirtino IBLP pirminės efektyvumo analizės rezultatus, nustatydami RS 0,59 (95 proc. PI 0,41 – 0,85), $p=0,002$. Po 26,4 mėn. stebėjimo medianos IBLP mediana ribociklibo gr. buvo 25,3 mėn. (95 proc. PI 23,0 – 30,3), o placebo gr. – 16,0 mėn. (95 proc. PI 13,4 – 18,2), RS 0,568 (95 proc. PI 0,457 – 0,704), $p=9,63 \times 10^{-8}$.

Schema 3.5.4.1: IBLP Kaplan-Meier kreivės po 26,4 mėn. stebėjimo



Remiantis atliktomis **centrinėmis analizėmis**, IBLP medianos išlieka nepasiektos. Apibendrinantys vietinio vertinimo (taikyto pagrindinei vertinamajai baigčiai) ir centrinio vertinimo rezultatų palyginimas yra pateiktas lentelėje 3.5.4.2

Lentelė 3.5.4.2: IBLP rezultatai skirtingų tarpinių analizių metu

Assessment	HR (95% CI)	p-value	Median PFS, months	
			Ribociclib + letrozole N=334	Placebo + letrozole N=334
<i>Data cut off January 2016 (15.3 months follow up)</i>				
Local	0.56 (0.43–0.72)	3.29×10^{-6}	NR	14.7
Central	0.59 (0.41–0.85)	$p=0.002$	22.9	NR
<i>Data cut off June 2016 (20.1 months follow up)</i>				
Local	0.559 (0.443, 0.706)	3.73×10^{-7}	22.4	15.3
Central	0.597 (0.430, 0.830)	9.62×10^{-4}	NR	NR
<i>Data cut off January 2017(26.4 months follow up)</i>				
Local	0.568 (0.457, 0.704)	9.63×10^{-8}	25.3	16.0
Central	0.564 (0.415, 0.767)	1.07×10^{-4}	NR	NR

Esminės antrinės vertinamosios baigties – BI medianos nebuvo pasiektos nei ribociklibo gr., nei placebo gr. (po 15,3 mėn. stebėjimo medianos įvykusios 43 mirtys – 23 ribociklibo gr. ir 20 placebo gr.). Publikacijoje po 26,4 mėn. stebėjimo medianos BI duomenys nebrandūs – įvykę 116

mirčių – 50 ribociklibo gr. ir 66 placebo gr. Atlikus *log-rank* testą nepasiekta *O-Brien-Fleming* sustabdymo riba.

Lentelė 3.5.6.1: BI duomenų apibendrinimas

Parameter	Data cut-off, January 2016		Data cut-off, January 2017	
	Ribociclib + letrozole N=334	Placebo + letrozole N=334	Ribociclib + letrozole N=334	Placebo + letrozole N=334
Deaths, n (%)	23 (6.9)	20 (6.0)	50 (15.0)	66 (19.8)
Hazard ratio (95% CI), p-value	1.128 (0.619–2.055), p=0.653		0.746 (0.517, 1.078), p=0.059	
Median OS, months	NR	NR	NR	33.0
12-month OS,%	94.4	95.0	94.2	94.8
24-month OS,%	-	-	86.7	84.8

Kitos antrinės baigtys:

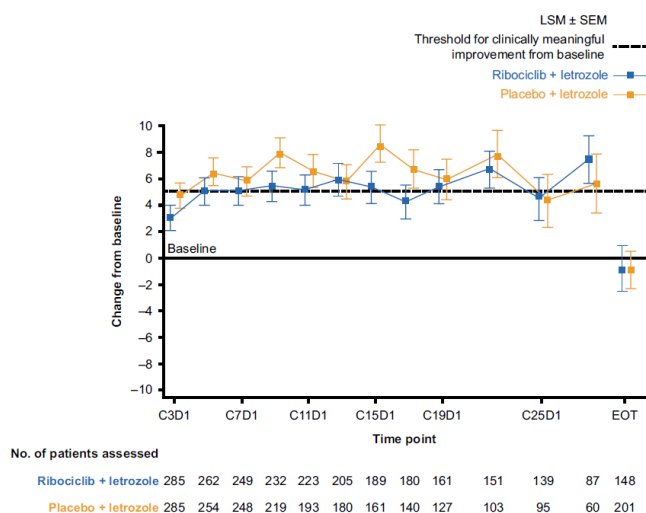
OAD ribociklibo gr. buvo 40,7 proc. ir placebo gr. 27,5 proc., vertinant visus randomizuotus pacientus ir 52,7 proc. bei 37,1 proc., atitinkamai, vertinant pacientus su išmatuojama liga ($p < 0,001$ abiemis palyginimams). Po 26,4 mėn. stebėjimo medianos OAD ribociklibo gr. buvo 42,5 proc. ir placebo gr. 28,7 proc. ($p = 9,18 \times 10^{-4}$), vertinant visus randomizuotus pacientus ir 54,5 proc. bei 38,8 proc., atitinkamai, vertinant pacientus su išmatuojama liga ($p = 2,54 \times 10^{-4}$).

KND ribociklibo gr. buvo 79,6 proc. ir placebo gr. 72,8 proc., vertinant visus randomizuotus pacientus ir 80,1 proc. bei 71,8 proc., atitinkamai, vertinant pacientus su išmatuojama liga ($p = 0,02$ abiemis palyginimams).

Pacientų praneštos baigtys

Gyvenimo kokybė MONALEESA-2 klinikiame tyrime buvo vertinama naudojant tris klausimynus: QLQ-C30, QLQ-BR23 ir EQ-5D-5L. QLQ-C30 bendras įvertis buvo pagrindinis gyvenimo kokybės kintamasis (angl. *the primary PRO variable of interest*). Pradinis QLQ-C30 bendro įverčio vidurkis tarp tiriamųjų grupių nesiskyrė, ribociklibo grupėje jis buvo 64,5 (SN 20,25), o placebo grupėje 64 (SN 21,07). Tyrimo metu QLQ-C30 pokytis nuo pradinio tarp ribociklibo ir placebo grupių reikšmingai nesiskyrė žr. Schema 3.5.7.1

Schema 3.5.7.1: QLQ-C30 pokytis nuo pradinio įverčio tyrimo eigoje



Vertinant EORTC-QLQ-C30 klausimyną po 10 mėn. 10 proc. pablogėjimas buvo nustatytas 21,4 proc. ribociklibo gr. pacientų ir 25,3 proc. placebo gr. pacientų, RS 0,89 (95 proc. PI 0,670 – 1,182), alfa nebuvo priskirta, taip pat, atkreipiamas dėmesys į platų pasikliautinį intervalą, t. y. skirtumo tarp grupių nestebima.

Pareiškėjo teigimu kliniškai reikšmingų skirtumų tarp atskirų QLQ-C30 skalių, QLQ-B23 ir EQ-5D-5L VAS įverčių nebuvo. Paprašyta pateikti šį teiginį patvirtinančius šaltinius. Pareiškėjas pateikė Verma et al., 2018 publikaciją, kurioje aprašytos pacientų praneštos baigtys klinikiniame tyrime MONALEESA-2. Publikacijoje nenustatyta statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių, vertinant gyvenimo kokybę, išskyrus pagal VAS skalę. Autoriai įvertino, kad kliniškai reikšmingų skirtumų tarp grupių nebuvo. Pažymėtina, kad nebuvo situacijų, kai placebo gr. buvo statistiškai reikšmingai pranašesnė pagal gyvenimo kokybės klausimynus už ribociklibo grupę.

Tęstiniai tyrimai

Pareiškėjas pateikė konfidencialius trečiosios tarpinės analizės duomenis. Pareiškėjo prašyta šios tarpinės analizės rezultatų, tikintis, jog bus pasiektos BI medianos.

Po 38,6 mėn. stebėjimo abejuose grupėse buvo 148 pacientai: 97 ribociklibo gr. ir 51 placebo gr. Vidutinė BI trukmė dar pasiekta nei vienoje grupėje. Tačiau pasiektas I kvartilis (25 procentilė): ribociklibo gr. 34,3 mėn. (30,1 – 38,6), o placebo gr. – 29,7 mėn. (27,1 – 33,0). Atsižvelgiant į tai, kad nebuvo atliktas statistinis palyginimas, Tarnyba negali pasakyti, ar išgyvenamumo rezultatai tarp grupių skiriasi. Laikoma, kad nesiskiria. Ilgalaiškės perspektyvos duomenys leistų įvertinti tiksliau.

2021 m. rugsėjo 29 d. Pareiškėjas pateikė atnaujintus klinikinio tyrimo MONALEESA-2 bendrojo išgyvenamumo bei išgyvenamumo be ligos progresavimo duomenis. Rezultatai parodė, jog BI ribociklibo ir letrozolio grupėje buvo 63,9 mėn., o letrozolio ir placebo grupėje 51,4 mėn., $p = 0,004$. Taip pat buvo nustatyta statistiškai geresni IBLP rezultatai ribociklibo ir letrozolio grupėje lyginant su letrozolio ir placebo grupe: 25,3 mėn. vs. 16,0 mėn., $p = 9,63 \times 10^{-8}$. Naujų su vaisto saugumu susijusių reiškinų nebuvo fiksuota (ribociklibo gydymo trukmė >6,5 metų). Tarnyba atkreipia dėmesį, jog šie duomenys gauti iš klinikinio tyrimo MONALEESA-2, kur ribociklibo ir letrozolio derinys lygintas su letrozolio monoterapija, kuomet letrozolio monoterapija nėra laikoma optimaliu palyginamuoju gydymu.

6. PALYGINAMOJO SAUGUMO SANTRAUKA

Į saugumo populiaciją buvo įtraukti 334 pacientai iš ribociklibo gr. ir 330 pacientų iš placebo gr. Bet kokio laipsnio nepageidaujami įvykiai, kurie pasireiškė bent 35 proc. pacientų bet kurioje grupėje buvo neutropenija (74,3 proc. ribociklibo gr. ir 5,2 proc. placebo gr.), pykinimas (51,5 proc. ir 28,5 proc., atitinkamai), infekcijos (50,3 proc. ir 42,4 proc., atitinkamai), nuovargis (36,5 proc. ir 30,0 proc., atitinkamai) ir viduriavimas (35,0 proc. ir 22,1 proc., atitinkamai). Pykinimas, infekcijos, nuovargis ir viduriavimas daugiausiai buvo 1 arba 2 laipsnio.

Lentelė 3.7.1.1. Bendras ribociklibo saugumo profilis klinikiniame tyrime MONALEESA-2.

Events	Ribociclib + letrozole N=334			Placebo + letrozole N=330		
	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
All deaths ^a	23 (6.9)			20 (6.1)		
On-treatment deaths ^b	3 (0.9)			1 (0.3)		

AEs	329 (98.5)	221 (66.2)	50 (15.0)	320 (97.0)	105 (31.8)	3 (0.9)
Suspected to be drug related	319 (95.5)	199 (59.6)	43 (12.9)	249 (75.5)	27 (8.2)	1 (0.3)
SAEs	71 (21.3)	42 (12.6)	16 (4.8)	39 (11.8)	27 (8.2)	2 (0.6)
Suspected to be drug related	25 (7.5)	11 (3.3)	10 (3.0)	5 (1.5)	3 (0.9)	0
AEs leading to discontinuation	50 (15.0)	27 (8.1)	11 (3.3)	10 (3.0)	6 (1.8)	0
Suspected to be drug related	44 (13.2)	21 (6.3)	11 (3.3)	5 (1.5)	1 (0.3)	0
AEs requiring dose interruption and/or change	244 (73.1)	182 (54.5)	32 (9.6)	52 (15.8)	20 (6.1)	0
Suspected to be drug related	228 (68.3)	173 (51.8)	30 (9.0)	28 (8.5)	9 (2.7)	0
AEs requiring additional therapy	297 (88.9)	96 (28.7)	18 (5.4)	267 (80.9)	56 (17.0)	3 (0.9)
Suspected to be drug related	211 (63.2)	49 (14.7)	15 (4.5)	121 (36.7)	15 (4.5)	1 (0.3)

Dažniausi 3 ir 4 laipsnio (≥ 5 proc. pacientų bet kurioje gr.) nepageidaujami įvykiai buvo neutropenija (59,3 proc. ribociklibo gr. ir 0,9 proc. placebo gr.), leukopenija (21,0 proc. ir 0,6 proc., atitinkamai), hipertenzija (9,9 proc. ir 10,9 proc., atitinkamai), padidėjęs alanino aminotransferazės lygis (9,3 proc. ir 1,2 proc., atitinkamai), limfopenija (6,9 proc. ir 10,9 proc., atitinkamai) ir padidėjęs aspartato aminotransferazės lygis (5,7 proc. ir 1,12 proc., atitinkamai).

Lentelė 3.7.2.1. Dažniausi nepageidaujami įvykiai klinikiniame tyrime MONALEESA-2.

AEs	Ribociclib + letrozole N=334			Placebo + letrozole N=330 ^a		
	Any grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Any grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Any AE	329 (98.5)	221 (66.2)	50 (15.0)	320 (97.0)	105 (31.8)	3 (0.9)
Neutropenia ^b	248 (74.3)	166 (49.7)	32 (9.6)	17 (5.2)	3 (0.9)	0
Nausea	172 (51.5)	8 (2.4)	0	94 (28.5)	2 (0.6)	0
Infections	168 (50.3)	12 (3.6)	2 (0.6)	140 (42.4)	7 (2.1)	1 (0.3)
Fatigue	122 (36.5)	7 (2.1)	1 (0.3)	99 (30.0)	3 (0.9)	0
Diarrhoea	117 (35.0)	4 (1.2)	0	73 (22.1)	3 (0.9)	0
Alopecia	111 (33.2)	NA	NA	51 (15.5)	NA	NA
Leukopenia	110 (32.9)	66 (19.8)	4 (1.2)	13 (3.9)	2 (0.6)	0
Vomiting	98 (29.3)	12 (3.6)	0	51 (15.5)	3 (0.9)	0
Arthralgia	91 (27.2)	2 (0.6)	1 (0.3)	95 (28.8)	3 (0.9)	0
Constipation	83 (24.9)	4 (1.2)	0	63 (19.1)	0	0

Headache	74 (22.2)	1 (0.3)	0	63 (19.1)	1 (0.3)	0
Hot flush	70 (21.0)	1 (0.3)	0	78 (23.6)	0	0
Back pain	66 (19.8)	7 (2.1)	0	58 (17.6)	1 (0.3)	0
Cough	65 (19.5)	0	NA	59 (17.9)	0	NA
Anaemia ^c	62 (18.6)	3 (0.9)	1 (0.3)	15 (4.5)	4 (1.2)	0
Decreased appetite	62 (18.6)	5 (1.5)	0	50 (15.2)	1 (0.3)	0
Rash	57 (17.1)	2 (0.6)	0	26 (7.9)	0	0
Increased ALT	52 (15.6)	25 (7.5)	6 (1.8)	13 (3.9)	4 (1.2)	0
Increased AST	50 (15.0)	16 (4.8)	3 (0.9)	12 (3.6)	4 (1.2)	0

7. KLINIKINIO VEIKSMINGUMO SANTRAUKA

1. ESMINĖS PASTABOS IR NEAIŠKUMAI PAREIŠKĖJO PATEIKTIEMS DUOMENIMS

Esminės pastabos ir neaiškumai pateikti Pareiškėjui po išsamaus vertinimo, visi klausimai išspręsti, kadangi Pareiškėjas pateikė trūkstamus duomenis.

2. TYRIMŲ KOKYBĖS IR REZULTATŲ PRITAIKYMO LIETUVOS PRAKTIKAI APIBENDRINIMAS

Farmakoterapinė grupė: antinavikiniai vaistiniai preparatai, baltymų kinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01XE42.

Veikimo mechanizmas

Ribociklibas yra selektyvusis nuo ciklino priklausančių kinazių (angl. *cyclin-dependent kinase* – CDK) 4 ir 6 inhibitorius, kurio biologiniuose mėginiuose nustatomos 50 % slopinamosios koncentracijos (IC₅₀) reikšmės atitinkamai yra 0,01 μM (4,3 ng/ml) ir 0,039 μM (16,9 ng/ml). Šios kinazės aktyvuojamos po prisijungimo prie D ciklinų ir jos yra ypatingai svarbios signalų perdavimo mechanizmams, kurie lemia ląstelės ciklo progresavimo ir ląstelių proliferacijos procesus. Ciklino D CDK4/6 kompleksas ląstelės ciklo progresavimą reguliuoja per pRb fosforilinimą.

Ribociklibas nėra pirmas vaistinis preparatas farmakoterapinėje grupėje. Siūlomai kompensuoti indikacijai šiuo metu kompensuojamas kitas CDK4/6 inhibitorius – abemaciklibas su fulvestrantu, ribociklibas su fulvestrantu. Svarbu, kad šiuo metu vertinimui tokiai pačiai indikacijai pateiktas kitas CDK4/6 inhibitorius – palbociklibas (su aromatazės inhibitoriumi arba fulvestrantu).

Papildomai informacija validacijai

Pareiškėjas pateikė dvi publikacijas, siekdamas parodyti, jog IBLP koreliuoja su BI.

2018 m. Lei Li ir bendraautoriai atliko analizę, į kurią įtraukė 37 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 14,996 išplitusiu krūties vėžiu sergančios pacientės, gydytos chemoterapija, endokrinine terapija arba taikinių terapija. Šios analizės tikslas buvo parodyti, ar IBLP ir laikas iki ligos progresavimo (angl. *time to progression*, LLP) koreliuoja su BI. Rezultatai: Spearmano koeficientas tarp IBLP/LLP ir BI medianų buvo 0,405 (95% PI, 0,191 – 0,582; P = 0,003) (vidutiniškai koreliavo), o tarp IBLP/LLP ir BI rizikos santykių buvo 0,555 (95% CI, 0,277-0,748; P = 0,003).

Šios analizės rezultatai parodė, kad IBLP ir LLP statistiškai reikšmingai vidutiniškai koreliuoja su bendro išgyvenamumo rodikliu. Remiantis Tarnybos tinklalapyje paskelbtais validavimo kriterijais, ši publikacija neatitinka koreliacijos stiprumu (reikalaujama 0,85).

2018 m. A. Forsythe ir bendraautorių metaanalizėje analizuoti 79 atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo HR+/HER2- metastazavusiu krūties vėžiu sergančios pacientės. Šiame tyrime nebuvo taikyti koreliacijos tarp baigčių nustatymo metodai. Publikacija labiau apžvalginė, rodanti, kokios baigtys dominuoja pranašumo atžvilgiu minėtoje populiacijoje.

Papildoma informacija apie palyginamuosius preparatus

Pareiškėjo paprašyta pateikti palyginimą su abemaciklibu kartu su aromatazės inhibitoriumi arba fulvestrantu, ribociklibu su fulvestrantu bei fulvestranto monoterapija, kadangi šie vaistai yra kompensuojami siūlomai kompensuoti indikacijai. Be to, atsižvelgiant, kad šiuo metu yra nagrinėjamos palbociklibo derinyje su fulvestrantu ir su letrozoliu paraiškos, prašyta pagal galimybes pateikti palyginimą su minėtų preparatų deriniais. Pareiškėjas pateikė dvi publikacijas – Guiliano M et al, 2019 bei Gao J et al., 2020.

Į M. Guiliano ir bendraautorių atliktą sisteminę apžvalgą ir tinklinę meta-analizę buvo įtraukti 140 tyrimų, kuriuose dalyvavo 50029 pacientai. Palbociklibas derinyje su letrozoliu (RS 0,42; 95 proc. pasikliautinis intervalas [PI] 0,25–0,70), ribociklibas derinyje su letrozolu (0,43; 0,24–0,77), abemaciklibas derinyje su anastrozolu ar letrozolu (0,42; 0,23–0,76), palbociklibas derinyje su fulvestrantu (0,37; 0,23–0,59), ribociklibas derinyje su fulvestrantu (0,48; 0,31–0,74), abemaciklibas derinyje su fulvestrantu (0,44; 0,28–0,70), everolimuzas derinyje su eksemestanu (0,42; 0,28–0,67) pagal išgyvenamumo be ligos progresavimo rodiklį buvo statistiškai reikšmingai pranašesni nei anastrozolas [5]. Lygindami tarpusavyje CDK4/6 inhibitorius derinyje su aromatazės inhibitoriais, autoriai nenustatė statistiškai reikšmingų skirtumų pagal išgyvenamumo be ligos progresavimo rodiklį: palbociklibą derinyje su letrozolu lyginant su ribociklibu derinyje su letrozolu (RS 0,98; 95% PI 0,58–1,66), palbociklibą derinyje su letrozolu lyginant su abemaciklibu derinyje su anastrozolu ar letrozolu (1,01; 0,59–1,70) ir abemaciklibą derinyje su anastrozolu ar letrozolu lyginant su ribociklibu derinyje su letrozolu (0,97; 0,53–1,78). Taip pat autoriai nenustatė statistiškai reikšmingų skirtumų lygindami CDK4/6 inhibitorius derinyje su fulvestrantu: palbociklibą derinyje su fulvestrantu su abemaciklibu derinyje su fulvestrantu (RS 0,83; 95% PI 0,47–1,46), palbociklibą derinyje su fulvestrantu su ribociklibu derinyje su fulvestrantu (0,77; 0,44–1,35) ir abemaciklibą derinyje su fulvestrantu su ribociklibu derinyje su fulvestrantu (0,93; 0,54–1,61).

Iš pateiktų duomenų, vertinant pagal IBLP (netiesioginę vertinamąją baigtį), matoma, jog CDK4/6 inhibitoriai (ribociklibas, palbociklibas, abemaciklibas) derinyje su aromatazės inhibitoriumi arba fulvestrantu tarpusavyje nesiskyrė ir visi buvo pranašesni už aromatazės inhibitorius arba fulvestrantą.

Išvada: vertinama, kad Tarnybai buvo pateikti reikalingi duomenys ir klausimas išspręstas – ribociklibo ir letrozolio derinys yra panašaus poveikio (vertinant pagal IBLP) kaip abemaciklibo kartu su aromatazės inhibitoriumi arba fulvestrantu, ribociklibo su fulvestrantu, palbociklibo su aromatazės inhibitoriumi arba fulvestrantu, aromatazės inhibitoriumi arba fulvestrantu.

J. Gao kartu su bendraautoriais atliko apjungtą (*angl. pooled*) analizę, kurioje bendrai analizavo individualių pacientų duomenis iš CDK 4/6 inhibitorių registracinių klinikinių tyrimų, pateiktų Jungtinių Amerikos Valstijų Vaistų ir maisto agentūrai. Į analizę buvo įtraukti 4200 pacientai, iš kurių 1320 vartojo CDK4/6 inhibitorius derinyje su aromatazės inhibitoriumi, 932 vartojo placebą derinyje su aromatazės inhibitoriumi, 1296 vartojo CDK4/6 inhibitorius derinyje su fulvestrantu ir 652 vartojo placebą derinyje su fulvestrantu. Remiantis visų septynių klinikinių tyrimų duomenimis, vartojant CDK 4/6 inhibitorius derinyje su endokrinine terapija išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo 8,8 mėnesiais ilgesnė nei vartojant placebą derinyje su endokrinine terapija (skirtinguose klinikiniuose tyrimuose svyravo tarp 6,8 ir 13,3 mėnesių; HR 0,59, 95% PI 0,54–0,64).

Šioje publikacijoje parodoma, jog, skiriant bet kurį CDK 4/6 inhibitorių, galima tikėtis geresnių gydymo rezultatų nei skiriant tik endokrininę terapiją. Papildomų duomenų ši publikacija nesuteikia.

Pateiktų klinikinių tyrimų rezultatų apžvalga

Ribociklibo gr. statistiškai reikšmingai pailgino IBLP (9,3 mėn.), lyginant su placebo gr. ($p=9,63 \times 10^{-8}$), vertinant lokaliai. BI mediana abejuose grupėse nebuvo pasiekta, po 26,4 mėn. stebėjimo medianos BI duomenys nebrandūs – įvykė 116 mirčių – 50 ribociklibo gr. ir 66 placebo gr.

Vertinant pagal gyvenimo kokybės (EORTC QLQ – tiesioginė vertinamoji baigtis) duomenis – ribociklibo ir letrozolio derinys išlaikė gyvenimo kokybę, lyginant su pradiniu, panašiai kaip ir placebo ir letrozolio derinys – nesiskyrė.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo netiesioginė (IBLP), statistškai patikima, tačiau klinikinis reikšmingumas, vertinant pagal netiesioginę vertinamąją baigtį, neaiškus. Pateikti duomenys koreliacijai tarp IBLP ir BI įrodyti, tačiau, Tarnybos vertinimu, jie nepakankami įrodyti stipriai koreliacijai, kuri atitiktų iš anksto Tarnybos nustatytus kriterijus. Atkreipiamas dėmesys, kad esminės antrinės vertinamosios baigties BI duomenys buvo nebrandūs, todėl Pareiškėjas pateikė trečios tarpinės analizės duomenis, kuriuose stebimas BI I kvartilis (25 procentilė) ilgesnis ribociklibo gr., lyginant su placebo gr. Tai vertinama kaip kliniškai reikšmingi duomenys.

Pareiškėjas pateikė tinklinę metaanalizę (žr. 4.1). Iš pateiktų duomenų, vertinant pagal IBLP (netiesioginę vertinamąją baigtį), matoma, jog CDK4/6 inhibitoriai (ribociklibas, palbociklibas, abemaciclibas) derinyje su aromatazės inhibitoriumi arba fulvestrantu tarpusavyje nesiskyrė ir visi buvo pranašesni už aromatazės inhibitorius arba fulvestrantą. Tarnyba įvertino duomenis. Pateikta publikacija pagrindžia, jog ribociklibo ir letrozolio derinys yra panašaus poveikio kaip ir kiti kompensuojami CKD 4/6 inhibitoriai deriniuose su aromatazės inhibitoriais arba fulvestrantu.

Praktiniai vartojimo privalumai ir trūkumai

Privalumai – vaistas yra tabletėmis, todėl pacientės galės savarankiškai jas vartoti namuose, dėl gydymo nereikės stacionarizuoti į dienos stacionarą ar onkologijos skyrių.

Trūkumai – reikės dažnai lankytis ambulatoriškai pas šeimos gydytoją dėl ribociklibo nepageidaujamų reakcijų monitoravimo (nuolat atlikti EKG, kepenų transaminazių tyrimą bei bendrą kraujo tyrimą dėl neutropenijos).

8. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Pacientų organizacijos (Nacionalinė krūties ligų asociacija) pateikė duomenis apie ribociklibą, skirtą išplitusiam ER+/HER2- krūties vėžiui gydyti pomenopauziniam laikotarpyje kartu su aromatazės inhibitoriais.

9. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Gydytojų organizacijos (Lietuvos onkologų draugija) pateikė duomenis apie ribociklibą, skirtą išplitusiam ER+/HER2- krūties vėžiui gydyti pomenopauziniam laikotarpyje kartu su aromatazės inhibitoriais.

10. FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO APIBENDRINIMAS

Pareiškėjo pateikta vaisto Kisqali derinyje su aromatazės inhibitoriumi (letrozolas) farmakoekonominė analizė, kai vaistas skiriamas moterų po menopauzės lokaliai progresavusio ar metastazavusio krūties vėžio, kai nustatoma hormonų receptorių (HR) ir nenustatoma žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus 2 (angl. *human epidermal growth factor receptor 2* – HER2) rodmenis, gydymui kaip pradinė endokrininė terapija. Klinikinė indikacija: krūties vėžys (TLK – 10 kodas: C50).

Farmakoekonominė analizė atliekama iš mokėtojo perspektyvos. Analizuojamas Kisqali derinyje su letrozolu kaštų naudingumas ir lyginamas su vieno letrozolo kaštų naudingumu. Analizė paremta MONALEESA-2 tyrimo duomenimis. Ekonominiam vertinimui taikomi kaštų – efektyvumo ir kaštų - naudingumo ekonominio vertinimo metodai. Analizėje įtraukiami tiesiogiai su sveikatos sistema susiję kaštai ir vertinama nauda (rezultatai) sveikatos apsaugai sukurtais kokybiškais gyvenimo metais (angl. *quality adjusted life years (QALY)*). Analizėje taikoma viso gyvenimo laiko

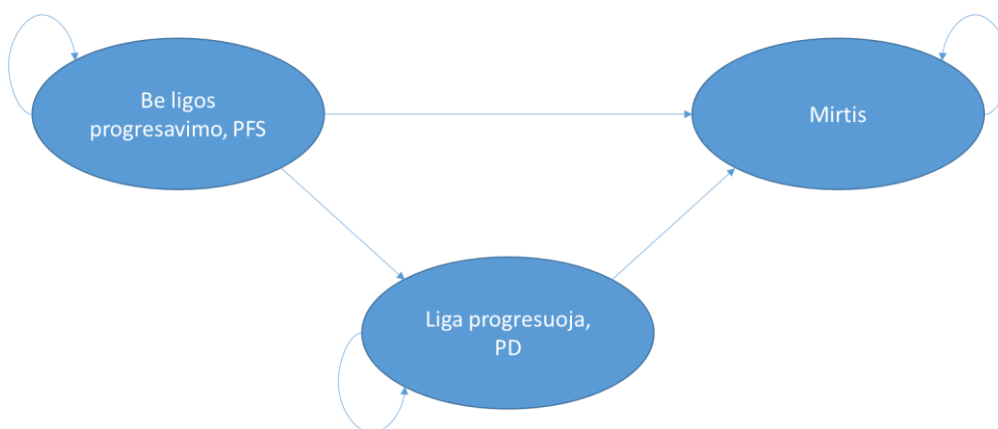
perspektyva, atitinkamai atliekamas kaštų ir efektyvumo modeliavimas. **Tai atitinka paraiškos rengimo taisyklių reikalavimus.**

Palyginamasis gydymas farmakoeconominėje analizėje – letrozolo monoterapija. **Tarnyba pažymi, kad letrozolas nėra optimaliausias palyginamasis preparatas, atitinkantis LR klinikinę praktiką.** Moterys, kurioms pomenopauziniu laikotarpiu diagnozuojamas HR+ HER2- krūties vėžys, gali būti gydomos abemaciclibo ir fulvestranto deriniu, vien tik fulvestrantu, ribociklibo ir fulvestranto deriniu, letrozolu ir kitais aromatazės inhibitoriais, taip pat tamoksifenu. Pareiškėjas, atsakydamas į trūkumų raštą, pateikė kitus 2 farmakoeconominius modelius, kuriuose Kisqali yra lyginamas su fulvestrantu arba su palbociklibo ir letrozolo deriniu (šiuo metu taip pat vertinama paraiška). Tarnybos nuomone, optimaliausias palyginamasis gydymas farmakoeconominėje analizėje yra abemaciclibo ir fulvestranto derinys, tačiau pareiškėjas tokio modelio nepateikė.

Modeliavimas

Atliekant farmakoeconominę analizę naudojamas padalintos kohortos išgyvenamumo (išskaidyto išgyvenamumo) modelis (angl. *partitioned survival model*). Modelio struktūra pateikta 1 paveiksle.

Modeliuojamos 3 sveikatos būklės: liga be progresavimo (angl. *progressive free survival - PFS*), ligos progresavimo (angl. *progressive disease - PD*) ir mirtis. Modeliavimo pradžioje visi pacientai patenka į PFS sveikatos būklę. Kiekvieno ciklo metu pacientai gali išlikti sveikatos būklėje be ligos progresavimo arba pereiti į kitą sveikatos būklę kai liga progresuoja arba mirštama. Pacientai, kuriems liga progresuoja, gali likti toje būsenoje arba pereiti į mirties būseną, tačiau negali grįžti į būseną be ligos progresavimo. Mirties būklė yra absorbuojanti sveikatos būklė modelyje ir iš jos nėra grįžtama.



Pav. 1. Pareiškėjo pateikta analizės modelio struktūra

- *Būklė be ligos progresavimo.* Išgyvenamumas be ligos progresavimo (stabili ligos eiga) yra pradinė būseną, kai pacientai patenka į modelį. Pacientų dalis, kurie išlieka šioje stadijoje, nustatoma iš išgyvenamumo kreivių, kurios pagrįstos MONALEESA-2 tyrimo duomenimis. PFS būklė modelyje turi 2 laikotarpius, t. y. kai gaunamas pilnas ar dalinis atsakas į gydymą (PFS_{SD}) ir kai ligos eiga yra stabili (PFS_{CR}). Stabili ligos eiga nustatoma kaip laiko tikimybė nuo bendros PFS trukmės, įvertinant tikimybę, kad tam tikrą laiko tarpą bus gautas atsakas į gydymą.
- *Būklė ligai progresuojant.* Į būklę ligai progresuojant pacientai patenka kai patiria ligos progresavimą, bet dar nėra mirę. Visų pacientų dalis šioje būsenoje apskaičiuojama kaip skirtumas tarp gyvų pacientų ir pacientų, kurių sveikatos būklė neprogresuoja.
- *Mirties būklė.* Mirtis modeliuojama kaip absorbuojanti būseną, reiškianti, kad visi pacientai galiausiai patenka į šią būseną, negali iš jos išeiti. Pacientų perėjimą nuo be ligos

progresavimo būklės iki mirties nustato bendro išgyvenamumo kreivės, paremtos MONALEESA-2 tyrimo duomenimis. Bendros išgyvenamumo kreivės rodo pacientų, gyvų tam tikru momentu, procentą arba, atitinkamai, pacientų, kurie miršta modelio ciklo metu, proporciją, priklausomai įvertinant laiką nuo gydymo pradžios.

Tarnyba pažymi, kad pasirinktas modeliavimas vertinamas kaip pagrįstas, tačiau atkreipia dėmesį, kad padalintos kohortos išgyvenamumo modeliavimo metodas, nepaisant jo tam tikrų privalumų prieš Markovo modelius (nesudėtingas, aiškus modeliavimas), turi ir tam tikrų trūkumų kylančių iš šio metodo prigimties laikyti IBLP ir BI vertinamąsias baigtis nepriklausomomis viena nuo kitos ir iš esmės neatsižvelgiant į ligos progresavimo procesų tarpusavio ryšį atliekant gautų vertinamųjų baigčių ekstrapoliacijas. [1]

Klinikiniai įrodymai

Ekonominėje analizėje naudotas klinikinių įrodymų šaltinis buvo klinikinis tyrimas MONALEESA-2, kuris buvo 3 fazės, dvigubai-aklas, daugiacentris, randomizuotas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kuriame ribociklibo ir letrozolo derinys buvo palygintas su placebo ir letrozolo deriniu.

Klinikinių įrodymų, kaip ekonominės analizės pagrindo, privalumai:

- klinikinio tyrimo palyginamasis vaistas sutampa su ekonominės analizės palyginamuoju vaistu, todėl taikomas tiesioginis palyginimas;
- klinikinis tyrimas yra III fazės, multicentris, dvigubai aklas, rezultatai įvertinti nepriklausomo komiteto;
- pareiškėjui pateikus naujus duomenis, gauti patikimi BI analizės duomenys.

Klinikinių įrodymų, kaip ekonominės analizės pagrindo, trūkumai: 2021 m. rugsėjo mėn. pareiškėjas pateikė klinikinio tyrimo duomenų pjūvio (angl. *cut-off*) rezultatus pasiekus statistinės analizės plane numatytą 400 mirčių skaičių. Vidutinis BI prailgėjo 12,5 mėn. (63.9 mėn. RIB+LET lyginant su 51.4 mėn. PBO+LET; HR = 0.76; P = 0,004). 6 metus išgyveno 44,2% pacientų ribociklibo grupėje ir 32% placebo grupėje. Vidutinė pacientų stebėjimo trukmė duomenų pjūvio metu – 79,7 mėnesiai. [2] Šie duomenys sutampa su kitų viešai prieinamų šaltinių duomenimis. [3, 4] Tarnyba pabrėžia, kad ekonominė analizė, gavus papildomus klinikinius duomenis, reikšmingai keičiančius bendrojo išgyvenamumo rezultatus, nebuvo atnaujinta. Gauti atnaujinti bendrojo išgyvenamumo duomenys reikšmingai skiriasi nuo analizėje taikomų bendrojo išgyvenamumo įverčių, gautų taikant ekstrapoliacijos metodus

Klinikinių duomenų ekstrapoliacija analizėje

Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP). Nustatant IBLP ilgalaikėje perspektyvoje pareiškėjas naudoja MONALEESA-2 tyrimo duomenis, juos ekstrapoliuojant ir parenkant parametrinius skirstinius, kurie geriausiai atitinka (pagal Akaike informacijos kriterijų, AIC) Kaplan Meier kreivių duomenis (angl. goodness of fit statistics) kiekviename tiriamajame pogrupyje – iš viso vertinti 7 parametriniai skirstiniai: *Exponential*, *Weibull*, *Gompertz*, *Log-logistic*, *Lognormal*, *Gamma* ir *Generalised Gamma*. Papildomai įvertintas ir vizualus kreivių atitikimas. Išgyvenamumo analizė atlikta su R statistikos programa, taikant FlexSurv paketą.

Pareiškėjas pažymi, kad statistiniai skirstiniai, atrinkti pagal AIC kriterijų, vertinant ilgalaikėje perspektyvoje monoterapijai prognozavo didesnę IBLP, kas iš esmės prieštarauja MONALEESA-2 tyrimo stebėjimo duomenims bei prieštarauja klinicinei logikai, todėl tiek statistiniai spline, tiek statistinis konvencinis (*Gompertz vs Log-normal*) modeliai negali būti taikomi. Atsižvelgiant į klinikinio eksperto vertinimą, nei vienas iš skirstinių neatitiko letrozolo prognozuojamų IBLP duomenų, artimiausias buvo eksponentinis skirstinys, jis taip pat buvo artimas

ir Kisqali prognozuojamam IBLP rezultatui, todėl base case analizėje parinktas eksponentinis skirstinys abejoms grupėms, vertinant laikotarpį po klinikinio tyrimo (nuo 32 mėnesio (MONALEESA-2 maksimalus IBLP stebėjimo laikas)). Laikotarpyje apimančiame klinikinio tyrimo laikotarpį (iki 32 mėnesio) analizėje taikomi išgyvenamumo duomenys remiantis Kaplan-Meier kreivėmis.

Bendro išgyvenamumo (BI) vertinimas. Bendrojo išgyvenamumo rodiklio nustatymą, kaip ir PFS, pareiškėjas grindžia NICE rekomendacijomis. [6] Vertinant BI ilgalaikėje perspektyvoje buvo naudojami MONALEESA-2 tyrimo duomenys, juos ekstrapoliuojant bei parenkant parametrinius skirstinius, kurie geriausiai atitinka (pagal Akaike informacijos kriterijų, AIC) Kaplan Meier kreivių duomenis (angl. *goodness of fit statistics*) kiekviename tiriamajame pogrupyje – iš viso vertinti 7 parametriniai skirstiniai: *Exponential, Weibull, Gompertz, Log-logistic, Lognormal, Gamma ir Generalised Gamma*. Papildomai įvertintas ir vizualus kreivių atitikimas. Išgyvenamumo analizė atlikta su R statistikos programa, taikant FlexSurv paketą.

Kaip ir IBLP atveju, pareiškėjas įvertina šių skirstinių atitikimą klinikiniam-ekspertiniam vertinimui. Pareiškėjas pateikia klinikinį ekspertų nuomonę (JAV), kad tyrimo duomenys geriau atspindi tuos, kuriems ligos eiga yra agresyvesnė. Ekspertų nuomone yra labiausiai tikėtina, kad gydant Letrozolu BI po 5 metų siektų 20-30 proc., o po 10 metų iki 10 proc., o kombinuotas gydymas su Kisqali galėtų 3-4 proc. pailginti šį rodiklį. Pasak pareiškėjo, šie ekspertinio vertinimo duomenys sutapo su publikuotų tyrimų duomenimis, kur 5 metų išgyvenamumas krūties vėžiu sergančių pacientų siekia 16,3-44 proc., o 10 metų – 6,4-12 proc.

Pareiškėjas pažymi, kad atsižvelgiant į klinikinio eksperto vertinimą, publikuotų tyrimų duomenis ir statistinio vertinimo rezultatus, nei vienas iš skirstinių neatitiko letrozolo prognozuojamų BI duomenų. *Gompertz* ir *spline* modeliai buvo atmesti, nes prognozavo mažiausius išgyvenamumo rodiklius abejoms grupėms ir neatitiko žinomų publikuotų tyrimų bei klinikinio vertinimo duomenų. Eksponentinis, *log-normal* ir *log-logistic* atmesti kaip prognozuojantys per daug optimistinį išgyvenamumo rezultatą. Artimiausias tikėtiniems ir klinikinę patirtį atitinkantiems rezultatams buvo *Weibull* skirstinys, jis taip pat turėjo antrą geriausią AIC statistinį rodiklį. Atsižvelgiant į tai, pareiškėjas *base case* analizėje parenka *Weibull* skirstinį abejoms grupėms, vertinant laikotarpį po klinikinio tyrimo (nuo 34 mėnesio (MONALEESA-2 maksimalus BI stebėjimo laikas)). Laikotarpyje apimančiame klinikinio tyrimo laikotarpį (iki 34 mėnesio) analizėje taikomi išgyvenamumo duomenys paremti gautomis Kaplan-Meier kreivėmis.

2 lentelė: Pareiškėjo atrinkti BI skirstiniai pagal AIC rezultatus, vertinant rezultatus ilgalaikėje perspektyvoje

Vertinimas	Kisqali + LZE	LZE
Statistinis	Gompertz AIC = 600,60 5m OS = 23,8 proc. 10m OS = 0 proc.	Spline 2 knot AIC= 729,61 5m OS = 4,0 proc. 10m OS = 0 proc.
Statistinis konvencinis	Gompertz AIC = 600,60 5m OS = 23,8 proc. 10m OS = 0 proc.	Gompertz AIC=729,74 5m OS = 4,0 proc. 10m OS = 0 proc.
Ekspertinis vertinimas	5m OS = 23-33 proc. 10m OS = 4-8 proc.	5m OS = 20-30 proc. 10m OS = 1-5 proc.
Eksperto vertinimą geriausiai atitinka	Weibull AIC=601,99 5m OS = 54,8 proc. 10m OS = 0,8 proc.	Weibull AIC=733,69 5m OS = 26,0 proc. 10m OS = 0 proc.
Base case analizėje taikomas	Kaplan-Meier (iki 32 mėn) + Weibull	Kaplan-Meier (iki 32 mėn) + Weibull

Tarnyba atkreipia dėmesį, kad pareiškėjo cituojamų klinikinių ekspertų nuomone, bendrasis išgyvenamumas po 5 metų ribociklibo/letrozolio grupėje gali būti apytiksliai 3 proc. didesnis nei placebo/letrozolio pacientų grupėje (atitinkamai 23-33 proc. ir 20-30 proc.), tuo tarpu pagrindinėje analizėje pasirenkamas parametrinis skirstinys lemia, kad analizėje taikomas 5 metų bendrasis išgyvenamumas minėtose grupėse skiriasi daugiau nei 2 kartus (atitinkami 54,8 proc. ribociklibo/letrozolio ir 26,0 placebo/letrozolio grupėse pagal *Weibull* parametrinį skirstinį). **Tarnyba analizėje taikomas prielaidas bendrojo išgyvenamumo rezultatams numatyti, atsižvelgiant į jų neaiškų pasirinkimo pagrindimą, vertina kaip analizės neapibrėžtumą.**

Gydymo trukmė (GT). Pareiškėjas pažymi, kad gydymo trukmės rodiklių nustatymas modeliuojant ilgalaikėje perspektyvoje, kaip ir IBLP bei BI atveju, rėmėsi NICE rekomendacijomis. [6] Pareiškėjas vertinant GT ilgalaikėje perspektyvoje naudoja MONALEESA-2 tyrimo metu gautus klinikinės naudos dažnio rodiklių (CBR, angl. *clinical benefit rate*) duomenis, juos ekstrapoluoja bei parenka parametrinius skirstinius, kurie geriausiai atitinka (pagal Akaike informacijos kriterijų, AIC) Kaplan Meier kreivių duomenis (angl. *goodness of fit statistics*) kiekviename tiriamajame pogrupyje – iš viso vertinti 7 parametriniai skirstiniai: *Exponential, Weibull, Gompertz, Log-logistic, Lognormal, Gamma ir Generalised Gamma*. Papildomai įvertintas ir vizualus kreivių atitikimas. Remiantis šiais duomenimis iki 34 mėnesio remiamasi objektyviais klinikinio tyrimo duomenimis, o ilgalaikėje perspektyvoje taikomas eksponentinis modelis, kuris buvo pasirinktas, kadangi turėjo vieną aukščiausių rodiklių ir yra suderinamas su IBLP modelio duomenimis, t. y. GT neturi viršyti IBLP trukmės.

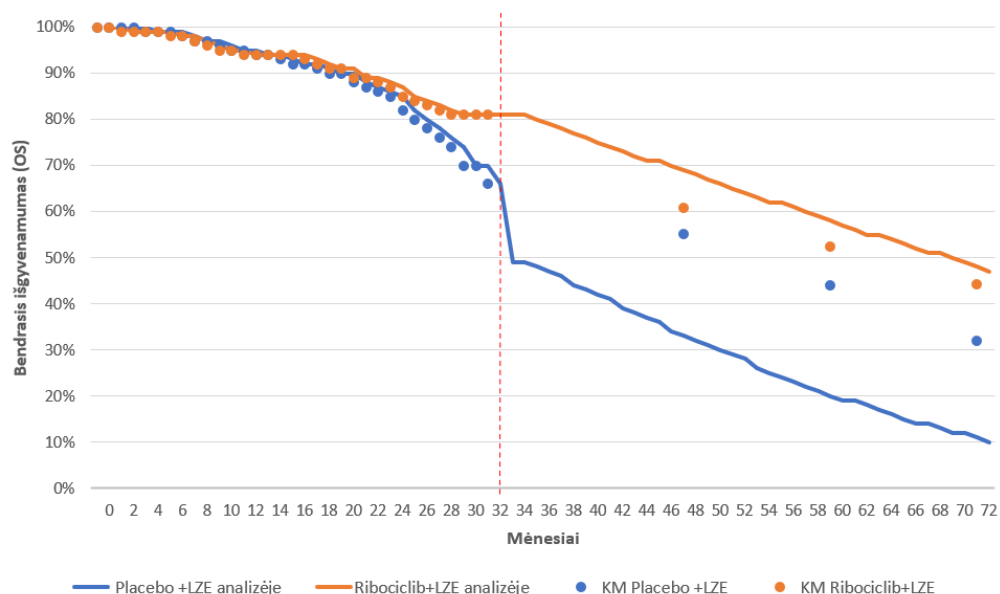
Tarnyba, vertindama analizėje naudojamus ekstrapoliuotus bendrojo išgyvenamumo duomenis, atsižvelgia į naujausius MONALEESA-2 tyrimo rezultatus. 2021 m. rugsėjo mėn. pareiškėjas pateikė klinikinio tyrimo duomenų pjūvio (angl. *cut-off*) rezultatus pasiekus statistinės analizės plane numatytą 400 mirčių skaičių. Vidutinis BI prailgėjo 12,5 mėn. (63.9 mėn. RIB+LET lyginant su 51.4 mėn. PBO+LET; HR = 0.76; P = 0,004). 6 metus išgyveno 44,2% pacientų ribociklibo grupėje ir 32% placebo grupėje. Vidutinė pacientų stebėjimo trukmė duomenų pjūvio metu – 79,7 mėnesiai. [2] Šie duomenys sutampa su kitų viešai prieinamų šaltinių duomenimis, kuriuose 4 metų išgyvenamumas RIB+LET grupėje 60.9%, PBO+LET grupėje 55.2%. 5 metų išgyvenamumas RIB+LET grupėje 52.3%, PBO+LET grupėje 43.9%. [3, 4] Tarnyba šių duomenų palyginimą su ekonominiame modelyje naudojamais duomenimis, gautais taikant ekstrapoliacijos metodus, pateikia 3 lentelėje.

3 lentelė. Tarnybos pateiktas bendrojo išgyvenamumo duomenų palyginimas, lyginant ekstrapoliuotus modelyje taikomus duomenis su klinikinio tyrimo metu gautais duomenimis

Laiko momentas (mėn.)	Analizėje naudojami ekstrapoliuoti BI duomenys			Toliau atliekant tyrimą stebėti BI duomenys		
	Placebo +LZE	Ribociclib +LZE	Skirtumas (absoliutus)	Placebo +LZE	Ribociclib +LZE	Skirtumas (absoliutus)
48	32%	68%	36%	55.2%	60.9%	5.7%
60	19%	57%	38%	43.9%	52.3%	8.4%
72	10%	47%	37%	32.0%	44.2%	12.2%

Tarnyba taip pat pateikia ir grafinį šių duomenų palyginimą (2 paveikslas). Vertikali brūkšninė raudona linija rodo laiko momentą analizėje, nuo kurio analizėje naudojami bendrojo išgyvenamumo duomenys gaunami taikant ekstrapoliacijos metodus. Tarnyba, atsižvelgdama į šiuos rezultatus, teigia, kad **pareiškėjas analizėje pervertina ribociklibo derinyje su letrozoliu naudą lyginant su letrozoliu**, t. y. analizėje yra nuvertinama palyginamojo gydymo nauda ir pervertinama ribociklibo sveikatai sukuriama nauda. Tarnyba negali kiekybiškai įvertinti kaip tai įtakoja ekonominės analizės rezultatus, kadangi tam atlikti reikalingi detalūs bendrojo išgyvenamumo

Kaplan-Meier kreivių duomenys ir iš naujo atliktas duomenų ekstrapoliavimas. Tarnyba elektroniniu paštu kreipėsi į pareiškėją, informuodama apie poreikį atnaujinti ekonominę analizę. Pareiškėjas atsakė, kad ekonominis modelis atnaujinamas nebus.



Pav. 2. Tarnybos pateiktas bendrojo išgyvenamumo duomenų palyginimas, lyginant ekstrapoliuotus modelyje taikomus duomenis su klinikinio tyrimo metu gautais duomenimis

Pareiškėjas, atsakydamas į trūkumų raštą, pateikė 2 excel modelius, kuriuose vertinamas ribociklibo/letrozolio derinio kaštų naudingumas lyginant su fulvestranto monoterapija bei palbociklibo/letrozolio deriniu. Šie modeliai pateikia pilnai inkrementinius rezultatus (angl. *fully incremental*) (visų palyginamųjų vaistų), o skaičiavimuose naudojami BI iš IBLP įverčiai gaunami taikant rizikos santykių (angl. *hazard ratios*) metodus palyginamosioms gydymo šakoms. Taikomi rizikos santykiai palyginamosioms gydymo šakoms nurodyti 4 lentelėje. Iš modelyje esančių įrašų manytina, kad palyginamųjų vaistų BI ir IBLP rizikos santykiai gauti taikant netiesioginį palyginimą MAIC metodu (angl. *matching adjusted indirect comparison*). Tarnyba pažymi, kad nėra aišku, kaip buvo skaičiuojami palyginamųjų vaistų BI ir IBLP rizikos santykiai atliekant netiesioginį palyginimą ir kokie klinikinių duomenų šaltiniai buvo naudojami. Taip pat atkreiptinas dėmesys, kad apskaičiuoti BI ir IBLP rizikos santykiai pasižymi plačiais pasikliautinaisiais intervalais, todėl inkrementiniai kaštų naudingumo skaičiavimai naudojant šiuos duomenis, tikėtina, **pasižymi reikšmingais neapibrėžtumais**.

4 lentelė. Pareiškėjo pateiktuose modeliuose nurodyti palyginamųjų gydymo šakų vertinamųjų baigčių rizikos santykiai

Palyginamųjų vaistų BI rizikos santykiai ir jų pasikliautinieji intervalai			
Treatment	Hazard ratios, OS	95% LCI	95% UCI
Letrozole	1	1	1
Ribociclib+LZE	0.682	0.4557	1.0205
Palbociclib+LZE	0.813	0.492	1.345
Fulvestrant	0.88	0.63	1.23

Palyginamųjų vaistų IBLP rizikos santykiai ir jų pasikliautinieji intervalai			
Treatment	Hazard ratios, PFS	95% LCI	95% UCI
Letrozole	1	1	1
Ribociclib+LZE	0.556	0.429	0.721
Palbociclib+LZE	0.58	0.46	0.72
Fulvestrant	0.8	0.64	1

Poveikio sveikatai vertinimas ekonominėje analizėje

Sveikatai sukuriama nauda analizėje buvo išreikšta papildomais gyvenimo metais (LYG) arba papildomais kokybiškais gyvenimo metais (QALY). Gyvenimo kokybės koeficientų vertės skirtingoms sveikatos būklėms buvo parinktos remiantis EQ5D klausimyno rezultatais bei Jungtinės Karalystės naudingumo koeficientais, atskirai įvertinant stadijas be ligos progresavimo ir ligai progresavus.

Pareiškėjas pažymi, kad nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingų skirtumų tarp gydymo grupių tiek pagal ligos stadijas, tiek vertinant bendrai, todėl analizėje taikomi vienodi naudingumo koeficientai abejoms grupėms (5 lentelė).

5 lentelė: Pareiškėjo pateikiami modeliuojami naudingumo koeficientai pagal ligos stadijas, nustatyti MONALEESA-2 tyrimo duomenimis

Stadija	Kisqali + LZE Vidurkis (SE)	LZE
IBLP kai yra atsakas į gydymą	0,8345 (0,0068)	0,8345 (0,0068)
IBLP kai stabili ligos eiga	0,8296 (0,0063)	0,8296 (0,0063)
Progresuojanti liga	0,7842 (0,008)	0,7842 (0,008)

Analizėje gali būti įtraukiami gyvenimo kokybės praradimai dėl nepageidaujamų vaistų poveikio, kurie neigiamai veikia pacientų gyvenimo kokybę.

Pareiškėjo buvo paprašyta pateikti detalesnę gyvenimo kokybės vertinimo metodo aprašymą. Atsakydamas pareiškėjas pateikė nuorodą į straipsnį, kuriame pažymima, kad tiriamųjų gyvenimo kokybė buvo vertinama naudojantis EORTC QLQ-C30 (angl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer core quality-of-life*) ir krūties vėžiui specifisku EORTC QLQ-BR23 klausimynais. Straipsnyje nėra detalizuojama, kaip iš šių tyrimų rezultatų buvo gauti EQ5D įverčiai. Taip pat šiame straipsnyje neaišku kaip buvo gauti pacientų, patiriančių ligos progresavimą, gyvenimo kokybės įverčiai, kadangi minėtame straipsnyje nurodoma, kad EORTC QLQ-C30 ir EORTC QLQ-BR23 klausimynai buvo pildomi iki ligos progresavimo. [7] Tarnyba pabrėžia, kad kitų šalių agentūros atitinkamos paraiškos vertinimo metu taip pat turėjo pastabų dėl gyvenimo kokybės vertinimo ir išreiškė abejonę dėl galimai per aukštų gyvenimo kokybės įverčių, ypač ligos progresijos būklėje, ir siūlo analizėje naudoti kitus gyvenimo kokybės įverčių šaltinius. [8, 9] Atitinkamai, Tarnyba jautrumo analizės vertinime vertina scenarijų, kai naudojami ir *Lloyd et al.* gyvenimo kokybės įverčiai metastazavusio krūties vėžio būklėms atsižvelgiant į pacienčių vidutinį amžių tyrimo metu. [10] Tarnybos apskaičiuoti gyvenimo kokybės įverčiai pagal *Lloyd et al.* metodiką pateikiami 6 lentelėje. Jie taikomi abejoms gydymo alternatyvoms darant prielaidą, kad tarp gydymo alternatyvų nėra reikšmingų gyvenimo kokybės skirtumų.

6 lentelė. Tarnybos apskaičiuotas EQ5D įvertis pagal *Lloyd et al.*

Stadija	Tarnybos apskaičiuotas EQ5D įvertis pagal <i>Lloyd et al.</i>
IBLP kai yra atsakas į gydymą	0,870
IBLP kai stabili ligos eiga	0,816
Progresuojanti liga	0,585

Paslaugų poreikis ir įkainiai

Pareiškėjas IBLP ir ligos progresavimo stadijose paslaugų poreikį įvertinta remiantis Europos sveikatos priežiūros paslaugų tyrimu (angl. *European healthcare utilisation study*), kuris įvertino HR+/HER2- krūties vėžiu sergantiesiems taikomų paslaugų apimtis įvairiose ligos stadijose ir gydymo grandyse. Paslaugų įkainiai analizėje įvertinami pagal VLK nustatytus paslaugų įkainius ambulatorinėms paslaugoms ir tyrimams arba pagal DRG paslaugų vidutinius kaštus, nustatant paslaugų kaštų svertinius vidurkius remiantis 2018 m. paslaugų apimtimis ir 2019 m. paslaugoms taikomais įkainiais. Tarnyba perskaičiuodama analizės rezultatus įtraukė atnaujintus paslaugų įkainius.

Esant pacientui terminalinėje būklėje analizėje daroma prielaida, kad pacientas turi tam tikrą tikimybę, jog liks namie, arba bus gydomas liginėje, arba bus teikiamos slaugos paslaugos. Papildomi sveikatos priežiūros kaštai susidarys tik gydant liginėje arba teikiant slaugos paslaugas (iki 120 dienų).

Vaistų šalutinių poveikių gydymo poreikis ir įkainiai

Paslaugų poreikis įvertintas remiantis MONALEESA-2 paciento lygmens tyrimo duomenimis. Paslaugų įkainiai analizėje įvertinti pagal VLK nustatytus paslaugų įkainius ambulatorinėms paslaugoms ir tyrimams arba pagal DRG paslaugų vidutinius kaštus, nustatant paslaugų kaštų svertinius vidurkius remiantis 2018 m. paslaugų apimtimis ir 2019 m. paslaugoms taikomais įkainiais. Analizėje taikoma prielaida, kad tik ≥ 3 laipsnio nepageidaujami reiškiniai bus gydomi stacionare. Tarnyba šalutinių poveikių gydymo kaštus perskaičiuoja remiantis 2022 metų paslaugoms taikomais įkainiais ir remiantis 2020 m. paslaugų apimtimis.

Vaistinių preparatų ir jų dozavimo kaštai

Vaistų kainos analizėje taikomos pagal VLK kompensuojamųjų vaistų kainyną arba gamintojo deklaruotą kainą, kai vaistas nėra kompensuojamas. Tarnyba įvertino analizėje taikomas kainas ir jas atnaujino remiantis galiojančiu kompensuojamųjų vaistų kainynu (7 lentelė).

7 lentelė. Tarnybos perskaičiuotos lyginamų vaistų kainos analizėje

Vaistas	Originalus pavadinimas	Registruotojas	Stiprumas	Pakuotė	Bazinė kaina, EUR	Vieno mg kaina, EUR	Šaltinis
Ribociklibum	Kisqali	(Novartis Europharm Ltd.)	200 mg	63	1962,01	0,1557	[18]
Letrozolum	Letrozol Actiopharma	Actiofarma, UAB, Lietuva	2,5 mg	30	15,95	0,2127	[18]

Letrozolum	Likarda	(KRKA, d.d., Novo mesto, Slovėnija)	2,5 mg	30	15,95	0,2127	[18]
Fulvestrantum	Fulvestrant Sandoz	(Sandoz d.d., Slovėnija)	250 mg	2	127,33		[18]

Rekomenduojama Kisqali paros dozė yra 600mg (3x200mg tabletės) per parą, išgeriamos per vieną kartą, geriamos 21 dieną per 28 dienų ciklą. Gydomas tęsiamas tol, kol stebimas teigiamas gydymo efektas arba tol, kol neatsiranda nepageidaujamų vaisto toksiškumo reiškinių. Pareiškėjas pateikia vieno gydymo ciklo ir vieno mėnesio gydymo kaštus priklausomai nuo vartojamos Kisqali ir letrozolio dozės. Tarnyba šiuos kaštus perskaičiuoja atsižvelgiant į aktualias kompensuojamųjų vaistinių preparatų bazines kainas (8 lentelė).

8 lentelė. Pareiškėjo pateiktas ir Tarnybos perskaičiuotas lyginamų vaistų poreikis ir gydymo kaštai

Vaistas	Paros dozė	Mėnesio dozė	Pateikta pareiškėjo		Perskaičiuota analizėje Tarnybos
			Vidutiniai gydymo ciklo kaštai, EUR	Vidutiniai mėnesio kaštai, EUR	Vidutiniai mėnesio kaštai, EUR
Ribociclibum	600,0 mg	13696,9 mg	2050,69	2229	2133
	400,0 mg	9131,3 mg	1367,153	1486	1422
	200,0 mg	4565,6 mg	683,56	743	711
Letrozolum	2,5 mg	76,1 mg	25,19	27	16

Vieno mėnesio gydymo Kisqali su LZE kaina yra nuo 743 EUR iki 2229 EUR, LZE kaina mėnesiui siekia 27EUR. Tarnybos vertinimu, Kisqali su LZE kaina yra nuo 711 EUR iki 2133 EUR, LZE kaina mėnesiui siekia 16 EUR

Pareiškėjas nurodo, kad su vaistų administravimu susiję kaštai apima biocheminius kraujo tyrimus ir EKG, kurie VLK papildomai nėra apmokami ir įprastai įskaičiuojami į specialisto ar šeimos gydytojo ambulatorinės konsultacijos įkainius, todėl šioje analizėje pareiškėjas šių kaštų neįtraukia.

Gydymo Kisqali trukmė ir dozės

Kisqali gydymo trukmė ir dozė analizėje nustatyta remiantis MONALEESA-2 paciento lygmens tyrimo duomenimis, įvertinant dozės pokyčius nuo gydymo pradžios (**Klaida! Nerastas nuorodos šaltinis.**). Tarnyba pabrėžia, kad modelyje pareiškėjas gydymo trukmę iki 34 mėnesio remia klinikinio tyrimo duomenimis, vėliau – taiko eksponentinį modelį, kuris buvo pasirinktas, nes turėjo vieną aukščiausių rodiklių ir yra suderinamas su PFS modelio duomenimis, t. y. GT neturi viršyti PFS trukmės. Modelyje taikoma prielaida, kad gydymo dozių santykinis pasiskirstymas po 16 savaitės nebesikeičia.

Antros ir vėlesnių eilių chemoterapija

Kitų chemoterapinių ir endokrininių vaistų dozės analizėje nustatytos remiantis vaistų charakteristikų santraukose nurodytais dozavimo režimais. Papildomai intraveniniams vaistams buvo įvertinti vaistų administravimo kaštai pagal onkologijos dienos stacionaro paslaugų (I ir II) įkainius. Vaistų kainos apskaičiuotos remiantis tuo metu galiojusių kompensuojamųjų vaistų kainynu. Tarnyba vertinimo metu atlieka šių kaštų perskaičiavimą pagal aktualias kainas.

Įtraukiant vaistinių preparatų ir paslaugų kainas buvo remiamasi skelbiamais kompensuojamųjų vaistų kainynais, VLK skelbiamais kompensuojamųjų sveikatos priežiūros paslaugų kainynais. Tarnyba vaistinių preparatų kainų ir paslaugų kainų nustatymą vertina kaip tinkamą. Kaštai ir nauda buvo diskontuoti naudojant 5 proc. metinį diskontavimo koeficientą ir atitiko teisės aktus. Tarnyba papildomai atliko analizę pritaikius 3,5 proc. metinį diskontavimo koeficientą.

Ekonominės analizės rezultatai

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

Pareiškėjas įvertino ligos naštą lygią 0,85, kuo remiantis tiriama kohorta patenka į sunkios ligos naštos grupę. Tarnyba pažymi, kad ligos naštos dydžio apskaičiavimas pagal taikomą ir priimtą metodiką remiasi palyginamojo gydymo sukuriama QALY. Atsižvelgiant į tai, kad palyginamojo gydymo sukuriama kokybiški gyvenimo metai yra neapibrėžti dėl analizėje nuvertinamo palyginamojo gydymo efektyvumo, **Tarnyba ligos naštos dydžio apskaičiavimą laiko neapibrėžtu ir negali perskaičiuoti ligos naštos dydžio. Tačiau mažai tikėtina, jog tiriama kohorta patektų į vidutinės ligos naštos grupę.**

Tai pat Tarnyba atkreipia dėmesį, jog ligos naštos koeficientas analizėje buvo apskaičiuotas naudojant diskontuotą palyginamojo gydymo QALY reikšmę (2,603). Pagal taikomą metodiką ligos naštos apskaičiavimui turi būti naudojami nediskontuota QALY reikšmė (2,82), o gaunamas ligos naštos koeficientas 0,83.

Esant sunkiai ligos naštai, referencinė kaštų naudingumo vertė (slenkstis) yra 5 BVP - 17 713 Eur x 5 = 88 565 Eur. [19]

Pagrindinės analizės rezultatai. Pareiškėjas analizėje pateikia farmakoekonominio modeliavimo rezultatus. Tarnyba atliko analizės rezultatų perskaičiavimą analizėje atnaujintus nepageidaujamų reiškinių, vaistų ir paslaugų kainas, bei pritaikant 3,5% diskontavimo koeficientą kaštams ir efektyvumui. Atnaujintos analizės rezultatai pateikiami 9 lentelėje. Atnaujintos analizės rezultatai rodo, kad inkrementiniai QALY kaštai siekia 32 120 Eur. Tarnyba pažymi, kad remiantis tuo, jog ekstrapoliuoti bendrojo išgyvenamumo (tikėtina ir IBLP) duomenys analizėje yra neapibrėžti ir galimai nuvertinantys palyginamojo gydymo sukuriamą naudą, šie Tarnybos perskaičiuoti ekonominės analizės rezultatai vis tiek neparodo tikrojo (ar labai tikėtino) inkrementinio kaštų naudingumo rezultato.

9 lentelė. Tarnybos įvertinti inkrementinio kaštų efektyvumo rezultatai, analizėje atnaujintus vaistų, paslaugų, nepageidaujamų reiškinių įkainius bei pritaikius 3,5 % diskontavimo koeficientą

	Kisqali + LZE	LZE	Inkrementas
Kaštai, Eur	98 906	30 698	68 208
Laimėti gyvenimo metai (LYG)	5,678	3,291	2,388
		ICER, Eur/LYG	28 565
QALY	4,564	2,664	1,900
		ICER, Eur/QALY	35 903

Analizės rezultatai, kai palyginamasis vaistas fulvestrantas. Pareiškėjas, atsakydamas į trūkumų rašte išreikštas pastabas ir pasiūlymus dėl palyginamojo gydymo pasirinkimo, pateikia ekonominį modelį ir ekonominės analizės, kurioje lyginamas ribociklibo/letrozolio derinio kaštų naudingumas lyginant su fulvestranto monoterapija, rezultatus. Tarnybai perskaičiavus analizės rezultatus taikant atnaujintas vaistų, paslaugų kainas bei nepageidaujamų reiškinių kaštus, inkrementinė QALY kaštų vertė yra 69 851 Eur/QALY (10 lentelė).

10 lentelė. Tarnybos apskaičiuoti inkrementinio kaštų efektyvumo rezultatai analizėje atnaujinus vaistų kainas, paslaugų ir nepageidaujamų reiškinių kaštus

	Kisqali + LZE	Fulvestrantas	Inkrementas
Kaštai, Eur	66 382	32 785	33 596
Laimėti gyvenimo metai (LYG)	4.073	3.512	0.561
		ICER, Eur/LYG	59 887
QALY	3.338	2.857	0.481
		ICER, Eur/QALY	69 851

Analizės rezultatai, kai palyginamasis vaistas palbociklibas/letrozolis. Pareiškėjas, atsakydamas į trūkumų rašte išreikštas pastabas ir pasiūlymus dėl palyginamojo gydymo pasirinkimo, pateikia ekonominį modelį ir ekonominės analizės, kurioje lyginamas ribociklibo/letrozolio derinio kaštų naudingumas lyginant su palbociklibo/letrozolio deriniu, rezultatus. Šios pareiškėjo atliktos analizės rezultatai rodo, kad ribociklibo/letrozolio derinys yra dominuojantis prieš gydymą palbociklibo/letrozolio deriniu (11 lentelė).

Tarnybai yra žinoma, kad pareiškėjas, pateikęs palbociklibo paraišką atitinkamai indikacijai, siūlo PGS. Tarnyba protokolo priede pateikia analizės rezultatus, kai palbociklibo kainai taikoma PGS nurodyta kaina. Šis protokolo priedas yra konfidencialus ir pateikiamas tik Kompensavimo komisijai.

11 lentelė. Tarnybos apskaičiuoti inkrementinio kaštų efektyvumo rezultatai analizėje atnaujinus vaistų kainas, paslaugų ir nepageidaujamų reiškinių kaštus

	Kisqali + LZE	Palbociklibas + LZE	Inkrementas
Kaštai, Eur	66 823	108 559	-41 725
Laimėti gyvenimo metai (LYG)	4.073	3.798	0.275
		ICER, Eur/LYG	Kisqali dominuoja
QALY	3.338	3.116	0.222
		ICER, Eur/QALY	Kisqali dominuoja

Jautrumo analizė

Pareiškėjas atliko vienveiksnę deterministinę jautrumo analizę siekiant įvertinti taikytų prielaidų, susijusių su pagrindinėmis modelio parametru vertėmis, poveikį ICER. Parametrai, įtraukti į *tornado* grafiką, buvo koreguoti +/- 20%, kad būtų galima įvertinti santykinį šių parametru poveikį ICER įverčiams, išskyrus rodiklius, kurie turi apskaičiuotus pasikliautuosius intervalus, jie kinta pagal apskaičiuotą 95% PI. Analizės parametrai nurodyti 12 lentelėje.

12 lentelė. Pareiškėjo atliktos jautrumo analizės parametrai

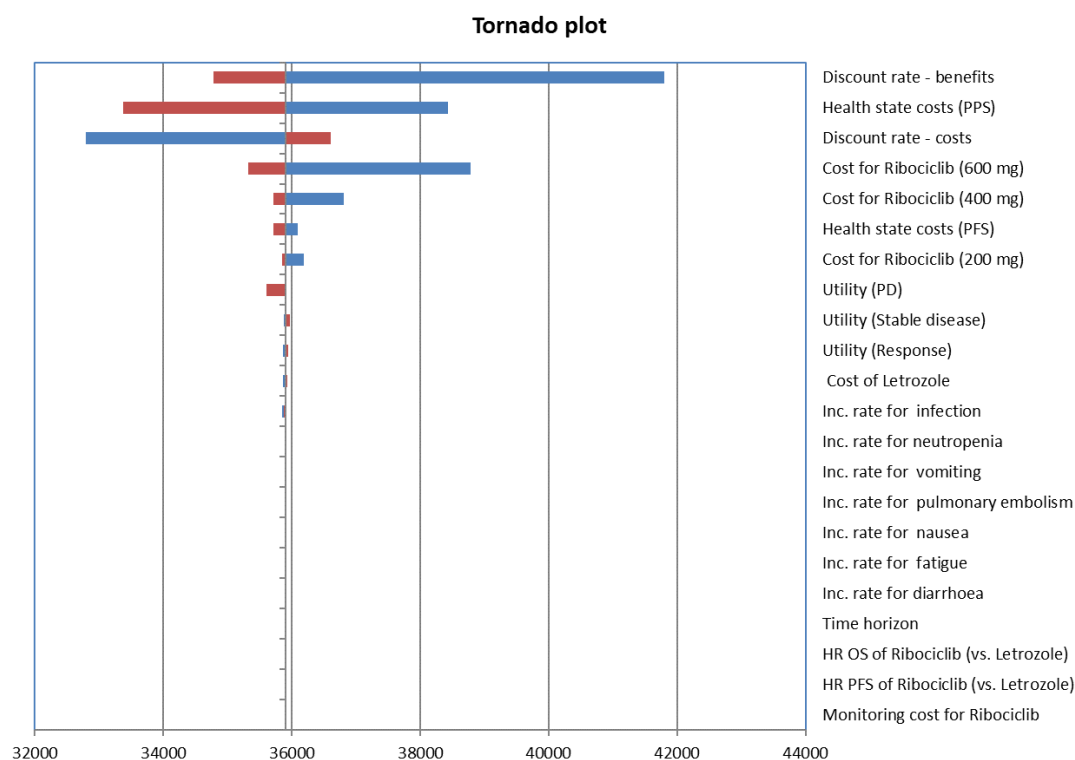
Rodikliai	Base case	Žemutinė riba	Viršutinė riba
Diskonto norma - kaštai	5,0%	4,0%	6,0%
Diskonto norma - nauda	5,0%	4,0%	6,0%
Kaštai stadijoje (PFS)	177	141	212
Kaštai stadijoje (PD)	795	636	954
Laikotarpis	40	32	48
Kaštai Ribociclib (600 mg)	2229	1783	2675
Kaštai Ribociclib (400 mg)	1486	1189	1783
Kaštai Ribociclib (200 mg)	743	594	892
Monitoringo kaštai Ribociclib	78	62	94
Naudingumo koef. (kai yra atsakas)	0,83	0,83	0,84
Naudingumo koef. (kai stabili eiga)	0,83	0,82	0,84
Naudingumo koef. (PD)	0,78	0,78	0,79
NR viduriavimas	2,40%	1,92%	2,87%
NR nuovargis	2,99%	2,40%	3,59%
NR infekcija	8,08%	6,47%	9,70%
NR pykinimas	2,40%	1,92%	2,87%
NR febrili neutropenija	1,20%	0,96%	1,44%
NR plaučių embolija	1,20%	0,96%	1,44%
NR vėmimas	3,59%	2,87%	4,31%
Kaštai Letrozolio	32,91	26,32	39,49

Tarnyba pagal atnaujintus pagrindinės analizės skaičiavimus iš naujo atliko deterministinę jautrumo analizę. Šios jautrumo analizės rankiniu būdu pakeisti parametrai nurodyti 13 lentelėje.

13 lentelė. Jautrumo analizės parametrai, rankiniu būdu pakeisti Tarnybos

Rodikliai	Base case	Žemutinė riba	Viršutinė riba
Diskonto norma - kaštai	3,5%	3,0%	6,0%
Diskonto norma - nauda	3,5%	3,0%	6,0%

Šios jautrumo analizės rezultatai pateikiami tornado grafike (2 pav.). Didžiausią įtaką analizės rezultatams daro ribociklibo kaina, diskontavimo koeficientas (kaštams ir efektyvumui), PD stadijos kaštai.



Pav. 2. Tarnybos atnaujinti vienvieksnės deterministinės jautrumo analizės rezultatai *tornado* diagramoje

Tarnyba taip pat atlieka papildomų scenarijų analizę naudodamasi pareiškėjo pateiktu modeliu. Testuojami scenarijai ir jų įtaka rezultatams pateikiami 14 lentelėje.

14 lentelė. Tarnybos atliekama papildoma jautrumo analizė – scenarijų analizė

Scenarijus	ICER (Eur/QALY)	Pokytis nuo <i>base case</i> , proc.
<i>Base case</i>	35 903	
Laiko perspektyva - 30 metų	35 904	0.0%
Laiko perspektyva - 20 metų	35 976	0.2%
Laiko perspektyva - 10 metų	39 421	9.8%
Įtraukiami gyvenimo kokybės praradimai	35 912	0.0%
Tarnybos apskaičiuoti EQ5D įverčiai pagal <i>Lloyd et al.</i>	44 164	23.0%

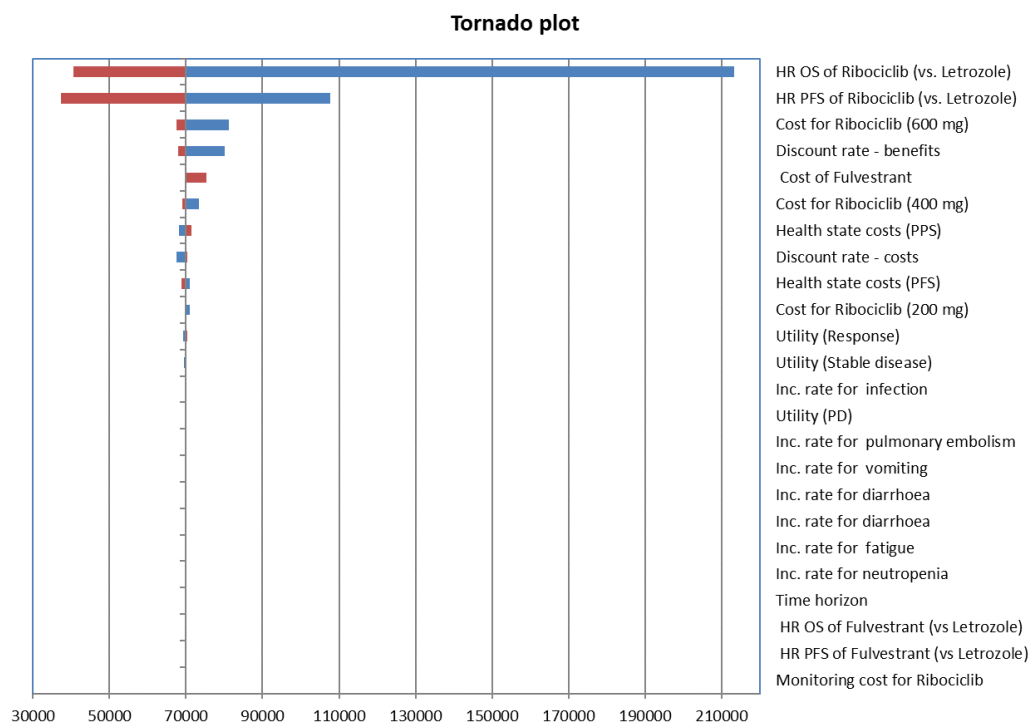
Tarnyba atliko pareiškėjo papildomai pateiktos analizės, vertinančios ribociklibo/letrozolio kaštų naudingumą lyginant su fulvestrantu, jautrumo analizę. Analizės parametrai nurodomi 15 lentelėje, rezultatai pateikiami tornado grafike (3 pav.).

15 lentelė. Tarnybos atliekamos jautrumo analizės parametrai

General	Default	Low	High
Discount rate - costs	3.5%	3.0%	6.0%
Discount rate - benefits	3.5%	3.0%	6.0%
Health state costs (PFS)	262	210	315
Health state costs (PPS)	1098	878	1317
Time horizon	40	32	48

Cost for Ribociclib (600 mg)	2133	1706	2559
Cost for Ribociclib (400 mg)	1422	1137	1706
Cost for Ribociclib (200 mg)	711	569	853
Monitoring cost for Ribociclib	78	62	94
HR PFS of Ribociclib (vs. Letrozole)	0.56	0.43	0.72
HR OS of Ribociclib (vs. Letrozole)	0.68	0.46	1.02
Utility (Response)	0.83	0.83	0.84
Utility (Stable disease)	0.83	0.82	0.84
Utility (PD)	0.78	0.78	0.79
Inc. rate for diarrhoea	2.40%	1.92%	2.87%
Inc. rate for fatigue	2.99%	2.40%	3.59%
Inc. rate for infection	8.08%	6.47%	9.70%
Inc. rate for nausea	2.40%	1.92%	2.87%
Inc. rate for febrile neutropenia	1.20%	0.96%	1.44%
Inc. rate for pulmonary embolism	1.20%	0.96%	1.44%
Inc. rate for vomiting	3.59%	2.87%	4.31%
Cost of Fulvestrant	146.35	117.08	175.61
HR PFS of Fulvestrant (vs Letrozole)	0.80	0.64	1.00
HR OS of Fulvestrant (vs Letrozole)	0.88	0.63	1.23

Šios atliktos jautrumo analizės rezultatai rodo, kad didžiausią įtaką šios analizės rezultatams daro ribociklibo/letrozolio derinio BI ir IBLP rizikos santykiai – pasikliautinųjų intervalų ribose didėjantys rizikos santykiai reikšmingai didina ribociklibo/letrozolio inkrementinę kaštų naudingumo vertę – yra viršijama refencinė kaštų naudingumo vertė (slekstis).



Pav. 3. Tarnybos atliktos vienvieksnės deterministinės jautrumo analizės rezultatai *tornado* diagramoje

Tarnyba bandė atlikti pareiškėjo papildomai pateiktos analizės, vertinančios ribociklibo/letrozolio kaštų naudingumą lyginant su palbociklibo/letrozolo deriniu, jautrumo analizę ir suformuoti *tornado* grafiką. Nepavykus to atlikti, naudojantis pareiškėjo pateiktu modeliu buvo atlikta kelių scenarijų analizė, siekiant įvertinti bendro išgyvenamumo rizikos santykio įtaką

(atsižvelgiant į plačius pasikliautinusius intervalus, siekiančius 1) analizės rezultatams. Analizuoti scenarijai ir jų rezultatai pateikti 16 lentelėje. Šių scenarijų analizės rezultatai rodo, kad esminę įtaką analizės rezultatui daro bendrojo išgyvenamumo rizikos santykis, kuris dėl plataus pasikliautinio intervalo yra neapibrėžtas.

16 lentelė. Tarnybos atlikta scenarijų analizė vertinant bendrojo išgyvenamumo rizikos santykio įtaką analizės rezultatams

Scenarijus	Analizės rezultatas, Eur/QALY
<i>Base case</i>	Ribociklibas dominuoja
HR OS (ribociclib/letrozole vs letrozole) = 1	390 019
HR OS (palbociclib/letrozole vs letrozole) = 1	Ribociklibas dominuoja
HR OS (ribociclib/letrozole vs letrozole) = HR OS (palbociclib/letrozole vs letrozole) = 0.68	Ribociklibas dominuoja

Tarnybos vertinimu jautrumo analizė atlikta tinkamai, iš esmės leidžia įvertinti esminių kintamųjų įtaką analizės rezultatams, o pateikti modeliai Tarnybai leido pačiai įvertinti papildomų kintamųjų/scenarijų įtaką ir analizės rezultatus.

11. IŠVADA

Pareiškėjas vertinimui pateikė klinikinį tyrimą MONALEESA-2. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo netiesioginė (IBLP), statistiškai patikima, tačiau klinikinis reikšmingumas, vertinant pagal netiesioginę vertinamąją baigtį, neaiškus. Pateikti duomenys koreliacijai tarp IBLP ir BI įrodyti, tačiau, Tarnybos vertinimu, jie nepakankami įrodyti stipriai koreliacijai, kuri atitiktų iš anksto Tarnybos nustatytus kriterijus. Atkreipiamas dėmesys, kad esminės antrinės vertinamosios baigties BI duomenys buvo nebrandūs, todėl Pareiškėjas pateikė trečios tarpinės analizės duomenis. Jie įvertinti kaip kliniškai reikšmingi. 2021 m. rugsėjo mėn. Pareiškėjas pateikė atnaujintus bendrojo išgyvenamumo duomenis iš klinikinio tyrimo MONALEESA-2, duomenys statistiškai reikšmingai pranašesni buvo ribociklibo ir letrozolio grupėje lyginant su letrozolio monoterapija, tačiau letrozolio monoterapija nėra laikoma optimaliausiu palyginamuoju gydymu. Taip pat pateikti gyvenimo kokybės duomenys (tiesioginė vertinamoji baigtis), kurie rodo, kad ribociklibas derinyje su letrozoliu, lyginant su placebo ir letrozolio derinius, nepablogina gyvenimo kokybės ir tarpusavyje statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

Pareiškėjas pateikė tinklinę metaanalizę. Iš pateiktų duomenų, vertinant pagal IBLP (netiesioginę vertinamąją baigtį), matoma, jog CDK4/6 inhibitoriai (ribociklibas, palbociklibas, abemaciclibas) derinyje su aromatazės inhibitoriumi arba fulvestrantu tarpusavyje nesiskyrė ir visi buvo pranašesni už aromatazės inhibitorius arba fulvestrantą. Pateikta publikacija pagrindžia, jog ribociklibo ir letrozolio derinys yra panašaus poveikio kaip ir kiti kompensuojami CKD 4/6 inhibitoriai deriniuose su aromatazės inhibitoriais arba fulvestrantu.

TV vertinimo išvada:

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

Siūlomo kompensuoti vaistinio preparato palyginamasis efektyvumas yra didesnis.

Klinikinio veiksmingumo duomenys yra įvertinti kaip pagrindžiantys nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai susikūrimą Lietuvos Respublikos klinikinėje praktikoje

FE vertinimo išvada:

Tarnybos vertinimu, pateikta paraiška nebuvo tinkamai adaptuota Lietuvos klinicinei situacijai, todėl pagrindinis pateiktos analizės rezultatas (ribociklibo/letrozolo derinio kaštų naudingumas) standartinio gydymo Lietuvoje atžvilgiu lieka neapibrėžtas.

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

12. REKOMENDACIJA

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

Atsižvelgiant į vertinimo išvadas rekomenduojama **nekompensuoti** vaistinių preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją.

Tarnyba, remiantis Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo, patvirtinto Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. 159 „Dėl Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ 35 punktu, Komisijai teikia papildomas pastabas ir pasiūlymus, susijusius su Paraiškos vertinimu. Atsižvelgiant į tai, kad klinikinio veiksmingumo duomenys yra įvertinti kaip pagrindžiantys nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai susikūrimą Lietuvos Respublikos klinikinėje praktikoje, siūloma pareiškėjui apsvarstyti galimybę teikti kaštų mažinimo analizę su tinkamu palyginamuoju gydymu.

13. PRIEDAI

Priedas Nr. 1. Literatūros sąrašas, 4 lapai;

Priedas Nr. 2. Vaistinio preparato klinikinio ir ekonominio vertinimo protokolas, 60 lapų;

Priedas Nr. 3. Vaistinio preparato klinikinio ir ekonominio vertinimo priedas, 1 lapas;

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

Priedas Nr. 5. Lietuvos onkologų chemoterapeutų draugijos nuomonė, 4 lapai.

Priedas Nr. 6. Lietuvos onkologų draugijos užpildytas klausimynas, 4 lapai.

Priedas Nr. 7. Nacionalinės krūties ligų asociacijos užpildytas klausimynas, 2 lapai.

Viršininkas

Gytis Andrulionis