



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Pfizer Luxembourg SARL filialas  
El. paštas: [sarunas.sniute@pfizer.com](mailto:sarunas.sniute@pfizer.com)

2020-09-08 Nr. 123.1) LR -  
I 2020-06-17 Nr. 2130

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

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) įvertino Pfizer Luxembourg SARL filialo (toliau – Pareiškėjas) pateiktos vaistinio preparato palbociklibo (Ibrance) paraiškos (toliau – Paraiška) (*IBRANCE skirtas lokaliai progresavusiam arba metastazavusiam krūties vėžiui gydyti, kuriame yra hormonų receptorių (HR), o žmogaus epidermio augimo faktoriaus 2-ojo tipo receptorių (HER2) rodmuo neigiamas, vaisto skiriant:*

- kartu su fulvestrantu moterims, kurioms prieš tai taikyta endokrininė terapija. Moterims, kurioms prasidėjusi premenopauzė arba perimenopauzė, endokrininę terapiją reikia derinti su luteinizuojančio hormono išsiskyrimą stimuliuojančio hormono (LHAH) agonistu.) įtraukti vaistinį preparatą į kompensuojamųjų vaistų sąrašą I-IV skyriuose pateiktą informaciją apie vaistinio preparato palyginamąjį efektyvumą, palyginamąjį saugumą, klinikinį veiksmingumą bei atliko paraiškos farmakoekonominės analizės įvertinimą. Prašome papildomai pateikti informaciją ir atsakyti į klausimus pagal paraiškos dalis:

1. Palyginamasis efektyvumas:

- 1.1. Pareiškėjo prašoma pateikti duomenis, kiek iš įtrauktų pacientų į Paloma-3 klinikinį tyrimą atitiko krūties vėžio potipius, *Luminal A* ir *Luminal B*. Tarnyba prašo pakomentuoti šių netolygumų įtaką galutiniams tyrimo rezultatams (bendram išgyvenamumui ir išgyvenamumui be ligos progreso), atsižvelgiant į tai, kad *Luminal B* pacientai pasižymi blogesne prognoze.
- 1.2. Į Placebo grupę Paloma-3 klinikiniame tyrime buvo įtraukta daugiau pacientų su metastazėmis kepenyse nei palbociklibo grupėje (Paloma-3 CSR, *table 16*). Metastazės kepenyse yra blogesnės prognozės žymuo. Pareiškėjo prašoma pakomentuoti šio netolygumo įtaką galutiniams rezultatams.
- 1.3. Pacientams patekusiems į placebo grupę Paloma-3 klinikiniame tyrime buvo dažniau skirta chemoterapija adjuvantinio gydymo metu ir metastazavusios ligos gydymui (Paloma-3 CSR, *table 16*). Tai rodo, jog į placebo grupę buvo galimai įtraukti blogesnės prognozės pacientai. Pareiškėjo prašoma pakomentuoti šio galimo netolygumo įtaką tyrimo rezultatams (bendram išgyvenamumui ir išgyvenamumui be ligos progreso).

2. Palyginamasis saugumas: klausimai neteikiami.

3. Klinikinis veiksmingumas:

- 3.1. Šiuo metu į kompensuojamųjų vaistų A sąrašą metastazavusiam krūties vėžiui gydyti yra įtrauktas abemaciklibas, su skyrimo sąlyga: “Skiriamas moterų lokaliai išplitusiam ar metastazavusiam krūties vėžiui, kai nustatomas teigiamas hormonų receptorių ir žmogaus

epidermio augimo faktoriaus receptorių 2 yra neigiamas, gydyti derinant su fulvestrantu (nepriklausomai nuo menopauzės statuso) kaip pradinę endokrininę terapiją, arba moterims, kurioms prieš tai jau buvo skirta endokrininė terapija lokaliai išplitusiam ar metastazavusiam krūties vėžiui. Moterims prieš menopauzę ir perimenopauzės laikotarpiais endokrininę terapiją reikia derinti su gydymu liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono agonistu. Tai atitinka šioje paraiškoje siūlomą kompensuoti palbociklibociklibo indikaciją ir Paloma-3 klinikinio tyrimo pacientų populiaciją. Todėl pareiškėjo yra prašoma atlikti netiesioginį palyginimą tarp palbociklibo ir abemaciklibo, norint pagrįsti palbociklibo klinikinį veiksmingumą.

- 3.2. Prašome detaliai paaiškinti gyvenimo kokybės vertinimo klinikiniam tyrimui Paloma-3 metodiką (kaip dažnai buvo vertinama gyvenimo kokybė, kokiais intervalais, kiek kartų vienas pacientai užpildė klausimynus ir kt.) bei pateikti šią informaciją pagrindžiančius šaltinius.
- 3.3. Pareiškėjo prašoma patikslinti kokios šalies/regiono reikšmės (angl. *value set*) buvo naudojamas apskaičiuoti EQ-5D indeksą, kurio rezultatai pateikti paraiškoje bei *Loibl et al.* 2016 publikacijoje.
- 3.4. Pareiškėjo prašoma pateikti įrodymus, jog gyvenimo kokybės skirtumai pasiekti vertinant EORTC QLQ-C30 ir EQ-5D bendrus rezultatus yra ne tik statistiškai, bet ir kliniškai reikšmingi. Pareiškėjo prašoma pateikti analizę kaip kito EQ-5D indeksas ir VAS įvertis lyginant pradinį įvertinimą (angl. *Baseline*) ir galutinį įvertinimą gautą paskutinio vizito metu (angl. *End of treatment visit*).

#### 4. Farmakoekonominė analizė:


- 4.1. Atsižvelgiant į 3.1 punkte pateiktą pastabą siūlome pateikti atnaujintą ekonominę analizę palyginant palbociklibo ir fulvestranto derinį su gydymu abemaciklibu ir fulvestrantu.
- 4.2. Ekonominėje analizėje taikoma prielaida, kad vidutinis palbociklibu kartu su fulvestrantu gydomos populiacijos amžius bus lygus Lietuvos nuolatinių gyventojų amžiui (2019 metų duomenys). Prašome pagrįsti prielaidą, kad pacientų pradedančių gydymą amžius sutaps su Lietuvos populiacijos amžiaus vidurkiu. Nesant pakankamo pagrindimo siūlome analizėje naudoti pacientų amžių stebėtą klinikiniam tyrimui PALOMA-3.
- 4.3. Modelyje taikoma prielaida, kad ligai progresuojant, apie 75% pacienčių gauna aktyvų sekančios eilės gydymą, o 25% pacientų taikoma geriausia palaikomoji terapija bei prielaida, kad po dviejų sekančios eilės terapijų visi pacientai gauna geriausią palaikomąją terapiją. Prašome pagrįsti šias prielaidas.
- 4.4. Prašome pagrįsti, kuo remiantis nustatytos sekančių terapijų tikimybės bei pateikti šaltinius, kuriais remiantis padarytos šios prielaidos. Prašome įvertinti ir pagrįsti, ar taikytos sekančių terapijų tikimybės atitinka Lietuvos klinikinę praktiką.
- 4.5. Prašome pagrįsti, kad pradinių charakteristikų skirtumai tarp tiriamųjų grupių (įskaitant ir gyvenimo kokybės įvertinimus) neturėjo įtakos gyvenimo kokybės iki ligos progresavimo rezultatams. Nesant pakankamo pagrindimo prašome taikyti vienodus gyvenimo kokybės koeficientų įverčius nepriklausomai nuo taikomo gydymo.
- 4.6. Prašome pagrįsti *Lloyd et al.* 2006 aprašyto algoritmo gyvenimo kokybės progresavus ligai taikymą ekonominėje analizėje argumentuojant šio algoritmo pritaikomumą šioje analizėje vertinamai pacientų populiacijai.
- 4.7. Atkreipiame dėmesį, kad net ir su palbociklibo Lietuvai taikomai kainai pritaikyta nuolaida pagal prieinamumo gerinimo schemą (PGS), palbociklibo inkrementinis kaštų naudingumo santykis (angl. *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER) viršija vaistinio preparato referencinę naudingumo vertę taikomą sunkiai ligos naštai. Atkreipiame dėmesį, kad remiantis Sveikatos apsaugos ministro įsakymo „Dėl referencinės kaštų naudingumo vertės dydžio“ projekto aiškinamuoju raštu: „<...> vertinant einamaisiais metais pateiktas paraiškas, bus naudojama užpraėjusių metų BVP reikšmė, paskelbta Lietuvos statistikos departamento

internetiniame portale, t. y. vertinant 2020 m. pateiktas paraiškas būtų naudojama 2018 m. BVP reikšmė, kuri Statistikos departamento duomenimis siekia 16.157,5 euro <...>“. Siūlome teikti atnaujintą PGS.

- 4.8. Pagal Pareiškėjo pateiktus skaičiavimus, referencinei naudingumo vertei apskaičiuoti buvo naudojama 2019 metų Bendro vidaus produkto tenkančio vienam gyventojui vertė, todėl apskaičiuota didesnė nei turėtų būti referencinė naudingumo vertė. Atkreipiame dėmesį, kad net ir taikant didesnę referencinę naudingumo vertę, pateiktoje jautrumo analizėje stebima ICER reikšmė viršija šią vertę su daugeliu į jautrumo analizę įtrauktų kintamųjų. Prašome paaiškinti kaip Pareiškėjas rekomenduoja spręsti šiuos neapibrėžtumus dėl vaistinio preparato kaštų naudingumo. Rekomenduojame pateikti jautrumo analizės skaičiavimus atliktus mažinant vaistinio preparato kainą taip parodant ties kokia kaina sumažėja jautrių kintamųjų, su kuriais vaistinio preparato ICER viršija referencinę naudingumo vertę, skaičius. Esant galimybei rekomenduojama pateikti papildomą tikimybinę jautrumo analizę.

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