

Forma patvirtinta  
Valstybinės vaistų kontrolės  
 tarnybos prie Lietuvos Respublikos  
 sveikatos apsaugos ministerijos  
 viršininko 2021 m. lapkričio 12 d.  
 įsakymu Nr. (1.72E)1A-1418  
 (Valstybinės vaistų kontrolės  
 tarnybos prie Lietuvos Respublikos  
 sveikatos apsaugos ministerijos  
 viršininko 2022 m. d.  
 įsakymo Nr. redakcija)

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

**Kisqali 200 mg plėvele dengtos tabletės**

**Ribociklibas**

**STV- 227**

**1. BENDROJI DALIS**

1.1	Pareiškėjas	SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
1.2	Registracijos data	2017 m. rugpjūčio 22 d.
1.3	Paraiškos tipas (pagal vaistinio preparato registracijos tipą, įtvirtintą Direktyvos 2001/83/EB straipsniuose)	<input checked="" type="checkbox"/> 8.3 str. (pilna byla, pagrįsta savais tyrimais) <input type="checkbox"/> 10 a str. (pripažintas medicininis vartojimas) <input type="checkbox"/> 10.1 str. (generinis) <input type="checkbox"/> 10.3 str. (hibridinis)
1.4	Ar vaistinis preparatas įrašytas į Bendrijos retųjų vaistinių preparatų registrą?	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne
1.5	STV paraiškos pobūdis	<input checked="" type="checkbox"/> Pilna paraiška <input type="checkbox"/> Supaprastinta paraiška
1.6	Pareiškėjo teikiama (-os) kompensuoti vaistinio preparato indikacija (-os)	Kisqali derinyje su aromatazės inhibitoriumi skirtas pacientų, sergančių ankstyvuoju krūties vėžiu, kai nustatomas hormonų receptorių (HR) teigiamas ir žmogaus epidermio augimo faktorius receptoriaus 2 (angl. human epidermal growth factor receptor 2 – HER2) neigiamas rodmuo bei kai yra didelė recidyvo rizika, adjuvantiniam gydymui. Moterims

	Kodas pagal TLK-10 AM	prieš menopauzę arba perimenopauzės laikotarpiu arba vyrams aromatazės inhibitorių reikia skirti kartu su liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono (LHAH) agonistu.  C50
1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Neteikiamos
1.7	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas: <i>Tiesioginis</i>  <i>Netiesioginis</i>	<input type="checkbox"/> Tinkamas <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamas  <input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas <input type="checkbox"/> Netinkamas

### 1.8 Kitų valstybių atsakingų institucijų atlikto Sveikatos technologijų vertinimo (toliau – STV) išvados

STV agentūros pavadinimas, šalis	STV vertinimas atliktas	Klinikinio vertinimo išvada	Farmakoekonominio vertinimo išvada
Nacionalinis sveikatos ir klinikinės kompetencijos institutas, Didžioji Britanija (angl. <i>National Institute for Health and Care Excellence, NICE</i> )	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2025 08 06	<p>Ribociklibas kartu su aromatazės inhibitoriumi, pagal jo rinkodaros leidimo sąlygas, gali būti vartojamas kaip adjuvantinis ankstyvos stadijos krūties vėžio, kurio recidyvo rizika yra didelė, gydymo pasirinkimas suaugusiesiems. Aromatazės inhibitorių reikia derinti su liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono agonistu, nebent po menopauzės.</p> <p>Ribociklibas rekomenduojamas tik tuo atveju, jei bendrovė jį tiekia pagal komercinį susitarimą.</p>	
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i> )	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2025	Šiuo metu CADTH dar nėra pateikusi galutinio sprendimo dėl ribociklibo, nors vyksta vertinimo procesas - kompensavimo peržiūra.	

Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i> )	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2024 12 19	Nerekomenduojama atlikti pilną sveikatos technologijų vertinimą.
---	---	--

## 2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Krūties vėžys (KV) yra dažniausia moterų onkologinė liga. KV daugeliu atvejų prasideda krūties latakuose arba skiltelėse. KV gali plisti į kitus audinius ir/ar organus. Riziką susirgti KV padidina genetiniai faktoriai, hormonų poveikis ir išoriniai veiksniai.

KV gydymui ir prognozei yra svarbūs naviko ląstelėse nustatomi estrogenų receptoriai (ER), progesterono receptoriai (PR), ir žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptorius 2 (angl. human epidermal growth factor receptor 2, HER2). Labiausiai paplitęs KV potipis yra HR+/HER2–, sudarantis 73% visų KV. Daugiau nei 90% KV atvejų diagnozuojama ankstyvoje stadijoje, kai vėžys nėra išplitęs už krūties ar pažasties limfmazgių. Ankstyvasis krūties vėžys (aKV) apima latakų karcinomą in situ (0 stadija) ir I, IIA, IIB ir IIIA stadijas.

Pacientams, sergantiems aKV, gydymo tikslas yra sunaikinti naviką ir užkirsti kelią ligos recidyvui atliekant rezekciją ir (arba) skiriant chemoterapiją (ChT), po to taikant adjuvantinį gydymą.

Gydymą rekomenduojama optimizuoti atsižvelgiant į paciento charakteristikas, ligos stadiją, limfmazgių būklę, naviko laipsnį, histologinį / genominį profilį, pagrindines bei gretutines ligas ir kitus demografinius veiksnius. Ribociklibas ir abemaciklibas yra rekomenduojami ASCO ir NCCN aKV gydymo gairėse. ESMO gairių paskelbimo metu ribociklibo indikacija HR+/HER2 – aKV sergantiems pacientams, kuriems gresia ligos recidyvas, dar nebuvo registruota, tačiau NATALEE klinikinis tyrimas yra įtrauktas.

Šiuo metu Lietuvoje ankstyvo KV gydymą reglamentuoja Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymu „Dėl krūties piktybinio naviko ambulatorinio gydymo kompensuojamais vaistais tvarkos aprašo patvirtinimo“ 2011 liepos 22 d. Nr. V-713 patvirtintas krūties piktybinio naviko ambulatorinio gydymo kompensuojamais vaistais tvarkos aprašas (toliau – Krūties vėžio gydymo aprašas). Šiuo metu minėtas aprašas yra neatnaujintas. Tačiau remiantis Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymu „Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo“ 2000 m. sausio 28 d. Nr. 49, patvirtintu „Ligų ir kompensuojamųjų vaistų joms gydyti sąrašu (A sąrašas)“ (toliau – A sąrašas), šiai konkrečiai pacientų grupei skiriamas abemaciklibas. Atsiradus ribociklibui kompensuojamųjų vaistų sąrašė, tai bus dar vienas gydymo pasirinkimas pacientams, kuriems nustatytas krūties vėžys.

Remiantis į A sąrašą, šiuo metu tinkamu palyginamuoju gydymu laikomas abemaciklibas derinyje su endokrinine terapija. Atsižvelgiant į tai, kad vertinimo metu palyginamasis gydymas iš placebo ir AI pasikeitė į abemaciklibą ir AI (LR SA ministro įsakymas „Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo pakeitimo, 2025 m.) bei į tai, kad pareiškėjas pateikė netiesioginį palyginimą su abemaciklibu ir AI, Tarnyba šį palyginamąjį gydymą (abemaciklibas + AI) laiko tinkamu.

Pateiktas tiesioginio palyginimo 3 fazės klinikinis tyrimas NATALEE, kuriame vertinamas ribociklibo palyginamasis veiksmingumas ir saugumas, gydant pacientus, kuriems diagnozuotas ankstyvasis krūties vėžys, kai nustatomas hormonų receptorių (HR) teigiamas ir žmogaus epidermio

augimo faktoriaus receptoriaus 2 (angl. human epidermal growth factor receptor 2 – HER2) neigiamas rodmuo bei kai yra didelė recidyvo rizika.

Pareiškėjas grindžia palyginamąjį ribociklibo klinikinį veiksmingumą tiesioginiu palyginimu su placebo ir netiesioginiu su abemaciklibu. Įvertinus šiuo metu taikomą įprastinę klinikinę praktiką Lietuvoje pacientų populiacijai, kuriai pagal registruotą terapinę indikaciją, skiriama monoterapija ribociklibu, daroma išvada, kad klinikiniam tyrimo NATALEE, palyginamasis gydymas-placebas-neatitinka įprastinės klinikinės praktikos Lietuvoje. Dėl šios priežasties sveikatos technologijų vertinimas buvo atliktas remiantis paraiškoje pateikta netiesioginio palyginimo analize. Tiesioginio palyginimo duomenys taikomi netiesioginiam palyginimui tik iš ribociklibą vartojusių pacientų grupės.

#### *Tiesioginis palyginimas*

Į klinikinį tyrimą NATALEE buvo įtrauktas iš viso 5101 pacientas. Pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti į grupes (santykiu 1:1) ir turėjo vartoti geriamąjį ribociklibą kartu su aromatazės inhibitoriumi (AI) arba vien tik AI. Ribociklibas buvo skiriamas po 400 mg per parą, taikant 3 savaitių vartojimo ir 1 savaitės pertraukos grafiką. AI buvo arba letrozolas (2,5 mg per parą), arba anastrozolas (1 mg per parą). AI pasirinkimas buvo grindžiamas gydytojo sprendimu. Vyrams ir moterims iki menopauzės laikotarpiu taip pat buvo skiriama 3,6 mg goserelino kartą per 28 dienas. **Ribociklibas buvo skiriamas 36 mėnesius, o gydymas AI (abiejose grupėse) buvo skiriamas ≥60 mėnesių.** Pacientai turėjo tęsti AI gydymą visą 60 mėnesių gydymo laikotarpį. Abiejose gydymo grupėse AI keisti buvo leidžiama tik dėl protokole nurodytų priežasčių, kurios abiejose gydymo grupėse buvo tos pačios.

Pirminė vertinamoji baigtis – išgyvenamumas be invazinės ligos (IBIL) (*angl. invasive disease-free survival, iDFS*) - buvo apibrėžta kaip laikas, per kurį pacientas išgyvena be invazinių vėžio atkryčių po pirminio gydymo. Antrinės pagrindinės vertinamosios baigtys – išgyvenamumas be ligos atkryčio (*angl. recurrence-free survival, RFS*), išgyvenamumas be tolimųjų metastazių (*angl. distantdisease-free survival, DDFS*), bendras išgyvenamumas (*angl. overall survival, OS*), saugumas ir toleravimas, gyvenimo kokybė (*angl. Quality of Life, QoL*) ir farmakokinetika. Nepriklausomas peržiūros komitetas kas 6 mėnesius turėjo vertinti vaistinio preparato ribociklibo nepageidaujamus reiškinius.

Pirminės vertinamosios baigties rezultatai buvo pateikti atlikus tarpinę analizę. Tarpinė analizė parodė, kad invazinės ligos, atsinaujinimo ar mirties rizika buvo reikšmingai (25,2 %) mažesnė, kai ribociklibas buvo pridėtas prie AI, palyginti su gydymu vien AI. Kaplan-Meier įverčiai rodo, kad išgyvenamumas be invazinės ligos po 3 metų buvo 90,4 % vartojant ribociklibą kartu su AI, ir 87,1 % vartojant vien AI (invazinės ligos, atsinaujinimo ar mirties rizikos santykis (SR) – 0,75; 95 % patikimumo intervalas [PI] – 0,62–0,91). Galutinės analizės rezultatai taip pat parodė, kad ribociklibą ir AI vartojusiųjų pacientų grupėje IBIL atvejų rizika sumažėjo 25,1 %, palyginti su pacientų grupe, kurie vartojo tik AI. (rizikos santykis (HR) 0,749, 95 % PI 0,628–0,892; dvipusė P reikšmė = 0,0012). Bendras išgyvenamumas (*angl. overall survival, OS*) - OS duomenys parodė skaitmeniniu požiūriu mažesnį mirtingumo rodiklį ribociklibą ir AI vartojusiųjų grupėje: iš viso 105 (4,1 %) atvejai ribociklibo ir AI vartojusiųjų grupėje ir 121 (4,7 %) – vien AI vartojusiųjų grupėje (vienpusis stratifikuotas log-rank testas, nominali P reikšmė = 0,0766). Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė (*angl. Health-Related Quality of Life, HRQoL*) - fizinio funkcionavimo ir bendros sveikatos būklės balai NATALEE tyrimo laikotarpiu buvo panašūs vartojant ribociklibą + AI, palyginti su vien AI.

### *Netiesioginis palyginimas*

Netiesioginio palyginimo analizė grindžiama klinikiniais duomenimis iš klinikinių tyrimų NATALEE ir MonarchE (abemaciklibas)

Tiriamoji populiacija atitiko „monarchE“ tyrimo 1-ąją kohortą, atsižvelgiant į tai, kad abemaciklibo ir ET derinys buvo patvirtintas NICE, CADTH ir Europos vaistų agentūros (EVA) šioje didelės rizikos populiacijoje. „MonarchE“ tyrimo pagal bendrą populiaciją (*angl. ITT, Intention-To-Treat*) sudarė suaugę (t. y. ne jaunesni kaip 18 metų) vyrai ir moterys, kuriems buvo taikomas adjuvantinis gydymas nuo HR+/HER2- aKV ir kuriems buvo didelė recidyvo rizika.

Pirminė išėitis yra išgyvenamumas be invazinės ligos (IBIL). Palyginus ET grupę NATALEE tyrime su ET grupe monarchE tyrime prieš ir po svertinio įvertinimo, statistiškai reikšmingo skirtumo IBLP nerodo. Pateikti analizės rezultatai rodo, kad ET grupių veiksmingumas abiejuose tyrimuose buvo panašus, nepaisant ankstesnių įrodymų, kad tamoksifenas, kuris buvo įtrauktas kaip ET komponentas monarchE tyrime, bet ne NATALEE tyrime, yra mažiau veiksmingas nei aromatazės inhibitoriai kaip adjuvantinis ankstyvos stadijos krūties vėžio (AKV) gydymas.

DRF analizės rezultatai taip pat neparodė skirtumo tarp palyginamųjų terapijų (prieš ir po duomenų sulayginimo).

Bendro išgyvenamumo analizės rezultatai taip pat parodė, kad tarp palyginamųjų terapijų (įskaitant svertų ir nesvertų duomenų analizes) poveikis bendram išgyvenamumui yra panašus. Tiesioginių klinikinių tyrimų, kuriuose būtų lyginamas ribociklibo veiksmingumas kartu su ET su abemaciklibu ir ET, nėra. Tačiau tokie santykinio veiksmingumo įrodymai yra labai svarbūs priimant sprendimus dėl siūlomos kompensuoti terapinės indikacijos. Palyginamosios analizės rezultatai parodė, kad nepriklausomai, buvo ar nebuvo taikytas duomenų palyginimas, vertinat nepageidaujamus reiškinius, ribociklibas statistiškai reikšmingai dažniau sukelia ALT koncentracijos padidėjimą ir neutropeniją, palyginus su abemaciklibu. Tačiau, palyginus su abemaciklibu, ribociklibas rečiau sukelia viduriavimą, leukopeniją, limfopeniją. Remiantis netiesioginės analizės duomenimis gydytojai specialistai turėtų atsižvelgti į galimus skirtingumo dažnumo nepageidaujamus reiškinius, kuriuos gali sukelti abemaciklibas ir ribociklibas, atsižvelgiant į konkretaus paciento sveikatos būklę.

Detaliai įvertinus pateiktus klinikinius duomenis, nustatyta, kad skiriant ribociklibą derinyje su aromatazės inhibitoriumi pacientų, sergančių ankstyvuju krūties vėžiu, kai nustatomas hormonų receptorių (HR) teigiamas ir žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus 2 (*angl. human epidermal growth factor receptor 2 – HER2*) neigiamas rodmuo bei kai yra didelė recidyvo rizika, adjuvantiniam gydymui, gali būti pasiekta ilgalaikė ligos remisija. Tačiau remiantis A sąraše pateikta informacija, šiuo metu šiai pacientų grupei skiriamas abemaciklibas, palyginus su kuriuo, ribociklibas sukuria neskiriančią naudą pacientų sveikatai.

### **3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS**

Atsižvelgiant į tai, kad detalus klinikinio vertinimo metu nustatyta, kad siūlomo kompensuoti vaistinio preparato Kisqali 200 mg plėvele dengtos tabletės palyginamasis veiksmingumas yra įvertintas kaip iš esmės nesiskiriantis lyginant su įprasta klinicine praktika (abemaciklibas) ir vadovaujantis 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. V-159 „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ 5<sup>2</sup> ir 17<sup>3</sup> punktais, 17<sup>3</sup>.1.

papunkčiu ir 17<sup>5</sup> punktu, ekonominis vertinimas neatliekamas ir išvados dėl kaštų naudingumo neteikiamos.

#### 4. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Pacientų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.

Pacientų organizacijos pozicija nepateikta.

#### 5. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Gydytojų specialistų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.

Gydytojų specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

#### 6. IŠVADA

Rekomenduojama kompensuoti	Rekomenduojama nekompensuoti
<b>Klinikinis veiksmingumas</b>	
<input type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinicine praktika
<input checked="" type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinicine praktika

#### 7. REKOMENDACIJA

Vadovaujantis 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. V-159 „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ (toliau -Aprašas) 30<sup>1</sup>.5. punktu, kai vertinimo išvados atitinka Aprašo 29.1.2 papunktyje numatytas sąlygas, siūloma kompensuoti vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją su skyrimo sąlygomis.

#### 8. SIŪLOMOS KOMPENSUOTI TERAPINĖS INDIKACIJOS IR SKYRIMO SĄLYGOS

##### Terapinės indikacijos

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.

Kisquali derinyje su aromatazės inhibitoriumi skirtas pacientų, sergančių ankstyvuoju krūties vėžiu, kai nustatomas hormonų receptorių (HR) teigiamas ir žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus 2 (angl. human epidermal growth factor receptor 2 – HER2) neigiamas rodmuo bei kai yra didelė recidyvo rizika, adjuvantiniam gydymui. Moterims prieš menopauzę arba perimenopauzės laikotarpiu arba vyrams aromatazės inhibitorių reikia skirti kartu su liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono (LHAH) agonistu.

### **Skyrimo sąlygos**

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos priimtinos.

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos nepriimtinos.

Siūloma skyrimo sąlygų formuluotė:

Skiriamas derinyje su aromatazės inhibitoriumi suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas ankstyvosios stadijos krūties vėžys su nustatytais hormonų receptoriais (HR) ir nenustatytais HER2 receptoriais ir metastazėmis limfmazgiuose ir yra didelė ligos atsinaujinimo rizika. Gydytas ribociklibu turi būti pradėtas per 12 mėnesių nuo pradinės endokrininės terapijos pradžios. Ribociklibas ir aromatazių inhibitorius skiriami ne ilgiau kaip 3 metus, vėliau gydymas tęsiamas taikant vien tik endokrininę terapiją iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio atsiradimo. Moterims prieš menopauzę arba perimenopauzės laikotarpiu gydymą aromatazių inhibitoriais reikia skirti kartu su liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono agonistu.

### *Pastabos*

1. Tarnybos pateikta rekomendacija kompensuoti siūlomą vaistinį preparatą taikytina, jei PSDF biudžeto išlaidos dėl kompensuoti siūlomo vaistinio preparato, lyginant su palyginamuoju gydymu atitinka Aprašo 54.1<sup>1</sup> papunktį.
2. Priėmus sprendimą kompensuoti vaistinį preparatą teikiamos indikacijoms, būtina atnaujinti Krūties vėžio gydymo aprašą.