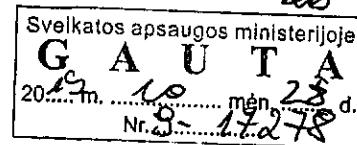




VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS



Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos  
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos  
priemonių kompensavimo komisijai

2019-10-25

Nr. (118) kR-  
2823

Kopija:  
UAB ELI LILLY LIETUVA  
El. Paštas: adomaitis\_roland@lilly.com

į 2019-09-30

Nr. SAM-S19-  
025

**DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS VAISTINIO PREPARATO VERZENIOS  
(ABEMACIKLIBAS) TERAPINEI VERTEI NUSTATYTI**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrino UAB “Eli Lilly Lietuva” (toliau – Pareiškėjas) 2019-09-30 raštą Nr. SAM-S19-025, kuriame Pareiškėjas vaistinio preparato Verzenios (abemaciklibo) terapinės vertės įvertinimui pateikia papildomą medžiagą.

Pirminio vertinimo metu buvo koreguota Pareiškėjo pasiūlyta skyrimo sąlyga, nes nebuvo pateikta duomenų apie Verzenios ir aromatazės inhibitorių (anastrozoliu ar letrozoliu) derinio efektyvumą skiriant juos antros eilės gydymui. Su skyrimo sąlygos korekcija Pareiškėjas sutiko. Todėl nustatyta tokia Verzenios skyrimo sąlyga: *Verzenios skirtas moterų, lokaliai išplitusio ar metastazavusio krūties vėžio, kai nustatomas teigiamas hormonų receptorių (HR), ir žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptorių 2 yra neigiamas (angl. the human epidermal growth factor receptor 2, HER2), gydymui:*

- *Derinyje su aromatazės inhibitoriumi moterims po menopauzės kaip pradinė endokrininė terapija lokaliai išplitusiam ar metastazavusiam krūties vėžiui;*
- *Derinyje su fulvestrantu (nepriklausomai nuo menopauzės statuso) kaip pradinė endokrininė terapija, 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 (angl. the luteinising hormone-releasing hormone, LHRH) agonistu.*

Atsižvelgiant į tai, kad pirminiam vertinimui pateiktoje medžiagoje buvo nustatytas statistiškai reikšmingas išgyvenamumo be ligos progreso pailgėjimas lyginant su Lietuvai aktualiais vaistiniais preparatais, tačiau nebuvo duomenų apie bendro išgyvenamumo pailgėjimą, bei gyvenimo kokybės pagerėjimą, abemaciklibas traktuotas kaip preparatas suteikiantis papildomą terapinę pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda. Terapinė vertė 10 balų (4+6).

Pareiškėjo pateikta papildoma medžiaga:

1. Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. *The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor–Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy—MONARCH 2*. *JAMA Oncology*. 2019. doi:10.1001/jamaoncol.2019.4782.

2. Johnston S, Martin M, Leo AD, et al. *MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer*. *npj Breast Cancer*. 2019;5(1). doi:10.1038/s41523-018-0097-z.

**MONARCH 2.** Pareiškėjo pateiktoje publikacijoje (Sledge et al, 2019) pateikti atnaujinti klinikinio tyrimo MONARCH 2 išgyvenamumo duomenys, po planuotos tarpinės analizės, kurios atlikimo metu buvo mirę 338 pacientai. Galutinė išgyvenamumo analizė buvo suplanuota įvykus 441 mirtims. Tarnyba primena, kad į šį klinikinį tyrimą buvo įtrauktos moterys, sergančios lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu HR teigiamu, HER2 neigiamu krūties vėžiu nepriklausomai nuo menopauzės statuso. MONARCH 2 studijos tiriamajai grupei buvo skiriamas abemaciclibas kartu su fulvestrantu (kaip pirmos arba antros eilės metastazavusio arba vietiškai išplitusio vėžio gydymas), o kontrolinei grupei buvo paskirtas fulvestrantas ir placebo. Pateiktuose duomenyse užfiksuotas bendro išgyvenamumo pailgėjimas pacientams, kuriems buvo skirtas abemaciclibas. Bendro išgyvenamumo (BI) mediana abemaciclibo grupėje buvo 46,7 mėn., o fulvestranto grupėje 37,3 mėn., HR 0,757 (95proc. PI 0,606 – 0,945),  $p < 0,01$ . Atsižvelgiant į tai, kad užfiksuota p reikšmė, yra mažesnė nei apskaičiuota minimali reikalinga šiai tarpinei analizei ( $p < 0,02$  pagal O’Briano-Flemingo metodą), skirtumas traktuojamas kaip statistiškai reikšmingas.

#### Komentaras

MONARCH 2 klinikiniame tyrime dalyvavusi pacienčių populiacija atitinka šią skyrimo sąlygą: *Verzenios skirtas moterų, lokaliai išplitusio ar metastazavusio krūties vėžio, kai nustatomas teigiamas hormonų receptorių (HR), ir žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptorių 2 yra neigiamas (angl. the human epidermal growth factor receptor 2, HER2), gydymui:*

- *Derinyje su fulvestrantu (nepriklausomai nuo menopauzės statuso) kaip pradinė endokrininė terapija, 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 (angl. the luteinising hormone-releasing hormone, LHRH) agonistu.*

**MONARCH 3.** Pareiškėjo pateiktoje publikacijoje (Johnson et al, 2019) pateikti galutiniai MONARCH 3 klinikinio tyrimo išgyvenamumo be ligos progreso duomenys (IBLP). Tarnyba primena, kad klinikiniame tyrime dalyvavo moterys po menopauzės, kurioms prieš tai nebuvo skirtas sisteminis gydymas vietiškai išplitusiam arba metastazavusiam HR teigiamam, HER2 neigiamam krūties vėžiui. Tiriamajai grupei šiame klinikiniame tyrime buvo skiriamas abemaciclibas ir aromatazės inhibitorius, o kontrolinei grupei aromatazės inhibitorius ir placebo. IBLP buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis tiriamojame grupėje, nei kontrolineje grupėje. IBLP mediana tiriamojame grupėje buvo 28,18 mėn., o kontrolineje grupėje 14,76 mėn., HR 0,540 (95proc. PI 0,418 – 0,6980),  $p = 0.000002$ .

#### Komentaras

MONARCH 3 klinikiniame tyrime dalyvavusi pacienčių populiacija atitinka šią skyrimo sąlygą: *Verzenios skirtas moterų, lokaliai išplitusio ar metastazavusio krūties vėžio, kai nustatomas teigiamas hormonų receptorių (HR), ir žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptorių 2 yra neigiamas (angl. the human epidermal growth factor receptor 2, HER2), gydymui:*

- *Derinyje su aromatazės inhibitoriumi moterims po menopauzės kaip pradinė endokrininė terapija lokaliai išplitusiam ar metastazavusiam krūties vėžiui.*

Išvada:

Remiantis pateiktais duomenimis, pacientėms, kurioms abemaciklibas buvo skiriamas derinyje su fulvestrantu nustatytas statistiškai reikšmingas bendrojo išgyvenamumo medianos pailgėjimas (MONARCH 2 klinikinio tyrimo duomenys). Todėl, skyrimo sąlygai: „*Verzenios skirtas moterų, lokaliai išplitusio ar metastazavusio krūties vėžio, kai nustatomas teigiamas hormonų receptorių (HR), ir žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptorių 2 yra neigiamas (angl. the human epidermal grow factor receptor 2, HER2), gydymui.*


- *Derinyje su fulvestrantu (nepriklausomai nuo menopauzės statuso) kaip pradinė endokrininė terapija, 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 (angl. the luteinising hormone-releasing hormone, LHRH) agonistu.* Tarnyba nustato, kad vaistinio preparato terapinė nauda yra reikšminga pridėtinė, nes tiesioginiu palyginamuoju klinikiniu tyrimu, vertinant pagal tiesioginę vertinamąją baigtį įrodytas vaistinio preparato pranašumas (angl. superiority) ir vertinama **12 balų**.

Tuo tarpu, pacientėms po menopauzės, kurioms abemaciklibas buvo skiriamas derinyje su aromatazės inhibitoriais (MONARCH 3 klinikinio tyrimo duomenys) užfiksuotas tik išgyvenamumo be ligos progreso medianos pailgėjimas. Todėl, skyrimo sąlygai: „*Verzenios skirtas moterų, lokaliai išplitusio ar metastazavusio krūties vėžio, kai nustatomas teigiamas hormonų receptorių (HR), ir žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptorių 2 yra neigiamas (angl. the human epidermal grow factor receptor 2, HER2), gydymui.*

- *Derinyje su aromatazės inhibitoriumi moterims po menopauzės kaip pradinė endokrininė terapija lokaliai išplitusiam ar metastazavusiam krūties vėžiui.* Tarnyba nustato, kad vaistinio preparato terapinė vertė yra nesiskirianti, nes pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu ir yra vertinama **10 balų**.

Viršinininkas

 Gytis Andrulionis