



Originalas nebus siunčiamas

**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**

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

2019-02-22 Nr. 11.11/2R - 589
| 2018-12-05 Nr. (1.2.10.3-25)10-8547

Kopija:

Advokatų kontorai „Valiūnas ir partneriai Ellex“

El. paštu: contact@ellex.lt

**DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS VAISTINIAM PREPARATUI *IBRANCE*
(PALBOCICLIBAS)**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo „Pfizer“ atstovybės Lietuvoje (toliau – Pareiškėjas) prašymą iš naujo įvertinti palbociklibo (*Ibrance*) terapinę vertę bei vaisto saugumo profilį atsižvelgiant į gamintojo pateiktą papildomą medžiagą.

Tarnyba primena, kad palbociklibas yra skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems lokaliai progresavusiu arba metastazavusiu krūties vėžiu, kuriame yra hormonų receptorių (HR), o žmogaus epidermio augimo veiksnio 2-ojo tipo receptorių (HER2) rodmuo neigiamas, kartu skiriant su aromatazės inhibitoriumi arba kartu su fulvestrantu moterims, kurioms prieš tai taikyta endokrininė terapija.

2017 m. vasario mėn. įvertinus pateiktą paraišką nustatyta palbociklibo terapinė vertė buvo 9 balai (4+7-1-1). Pirminio vertinimo protokolo pateikta išvada: palbociklibas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu krūties vėžiui gydyti, kuriam vaistiniai preparatai jau yra kompensuojami. Iš pateiktų klinikinių tyrimų nustatyta, kad palbociklibas derinyje su letrozoliu (aromatazės inhibitorius) statistiškai reikšmingai prailgina išgyvenamumą be ligos progresavimo lyginant su letrozolio monoterapija bei derinyje su fulvestrantu lyginant su fulvestranto monoterapija. Tačiau bendrojo išgyvenamumo tarp vaistų grupių įvertinti nepavyko – abiejų tyrimų metu išgyvenamumo mediana nebuvo pasiekta. Taip pat buvo atkreiptas dėmesys, jog palbociklibo derinys su letrozoliu ar fulvestrantu dažniau sukėlė nepageidaujamas reakcijas, įskaitant ir trečio bei ketvirto laipsnio negu atitinkamų preparatų monoterapija.

Tarnyba primena, kad šiuo metu šiai ligai gydyti (TLK-10-AM C50) yra kompensuojami vaistiniai preparatai, priklausantys antineoplastinių, imunoreguliuojančių bei antimetabolitų grupėms: anastrozolas, kapecitabinas, docetakselis, eribulinas, eksemestanas, gemcitabinas, goserelinas, letrozolas, megestrolis, paklitakselis, tamoksifenas, vinorelbinas, fulvestrantas.

Pareiškėjas 2018 m. gruodžio mėn. pateikė papildomos medžiagos siekiant iš naujo įvertinti palbociklibo terapinę naudą ir preparato saugumo profilį:

1. Turner, Nicholas C., et al. "Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer." *New England Journal of Medicine* 379.20 (2018): 1926-1936. PALOMA-3 (NCT01942135).
2. Diéras, Véronique, et al. "Long-term Pooled Safety Analysis of Palbociclib in Combination With Endocrine Therapy for HR+/HER2-Advanced Breast Cancer." *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* (2018).

3. Finn, Richard S., et al. "The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study." *The lancet oncology* 16.1 (2015): 25-35.
4. 2017 m. San Antonio Breast Cancer Symposium stendinis pranešimas.

Pareiškėjas pateikė atnaujintus PALOMA-3 klinikinio tyrimo duomenis (Turner et al. 2018), kuriuose palbociklibo ir fulvestranto derinys lygintas su fulvestranto monoterapija. Vidutinis pacientų stebėjimo laikotarpis buvo 44,6 mėnesio. Vertinant pacienčių bendrąjį išgyvenamumą tarp minėtų grupių statistiškai reikšmingo skirtumo pasiekta nebuvo – išgyvenamumo mediana palbociklibo – fulvestranto grupėje buvo 34,9 mėnesiai (95% PI [28,8–40,0]), fulvestranto monoterapijos grupėje 28,0 mėnesiai (95% PI [23,6–34,6]), mirties RS tarp grupių 0,8 (95% PI [0,64–1,03]); $p=0,09$. Atlikta pogrupių analizė parodė statistiškai reikšmingą RS pacientėms, kurios buvo jautrios prieš tai taikytai hormonų terapijai (RS 0,72, 95% PI [0,55–0,94]), pomenopauzinei pacienčių populiacijai (RS 0,73, 95% PI [0,57–0,95]), pacientėms, kurioms ≥ 65 metai (RS 0,52, 95% PI [0,33–0,82]) bei kurioms liga nepasireiškė po taikyto gydymo (angl. disease-free interval) >24 mėnesius (RS 0,7, 95% PI [0,52–0,96]).

2018 metais atlikta nauja ilgalaikė palbociklibo saugumo analizė (Véronique, et al. 2018), kurioje bendrai analizuojami visų 3 PALOMA klinikinių tyrimų saugumo duomenys (duomenys iš PALOMA-1 gauti iki 2015 m. sausio 2 d., iš PALOMA-2 gauti iki 2016 m. vasario 26 d. ir iš PALOMA-3 gauti iki 2015 m. liepos 31 d.). Pacienčių priešvėžinio gydymo trukmės medianos visuose PALOMA tyrimuose buvo ilgesnės palbociklibo grupėse lyginant su hormonų monoterapijos grupėmis: PALOMA-1 (13,83 vs. 7,59 mėn.), PALOMA-2 (19,81 vs. 13,57 mėn.), PALOMA-3 (10,84 vs. 4,5 mėn.). Šioje saugumo duomenų analizėje pateikiami iš viso 1343 pacientų duomenys, iš jų 872 buvo gydyti palbociklibu – hormonų terapija (letrozoliu arba fulvestrantu), o 471 pacientas tik hormonų terapija (letrozoliu arba fulvestrantu). Pateikti pacienčių duomenys (amžius, rasė, ECOG statusas, ligos stadija, menopauzinė būklė, anksčiau taikyta terapija) buvo panašūs abiejose grupėse. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai palbociklibo grupėje buvo bet kurio laipsnio neutropenija 80,6% ir infekcijos 54,7%, hormonų terapijos grupėje šios nepageidaujamos reakcijos pasitaikė kur kas rečiau: 5,3% ir 36,9%, atitinkamai. Ketvirto laipsnio sunki neutropenija dažniau taip pat pasireiškė palbociklibo nei hormonų terapijos grupėje: 10,1% vs. 0,2%. Sunkios nepageidaujamos reakcijos dažniau pasireiškė palbociklibo grupėje (18,3%) nei hormonų monoterapijos grupėje (13,8%), iš jų dažniausios buvo plaučių embolizacija taip pat palbociklibo grupėje (1,3%), hormonų monoterapijos grupėje (0,6%). Iš viso gydymo eigoje 36,9% palbociklibą gaunančių pacienčių vaisto dozė buvo redukuota kartą ir daugiau bei 1,5% hormonų monoterapiją gavusių pacienčių grupėje.

Taip pat Pareiškėjas pateikė papildomus 2015 m. PALOMA-1/TRIO-18 klinikinio tyrimo publikuotus duomenis (Finn et al. 2015). PALOMA-1/TRIO-18, tai multicentrinis, 2 fazės, randomizuotas, atviras, placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 165 pacientės, sergančios vietiškai išplitusia arba metastazavusia krūtų karcinoma. Pacientės buvo randomizuotos į grupes santykiu 1:1. Tiriamųjų randomizacija į dvi grupes buvo atlikta pagal karcinomos lokalizaciją (visceralinė, tik kauluose, kitose vietose), laikotarpį be ligos (LBL) t.y., prieš tai taikytos (neo)adjuvantinės terapijos efektyvumą (metastazės pasireiškė arba pasikartoję ≤ 12 mėn. baigus gydymą ar metastazės pasireiškė arba pasikartoję > 12 mėnesių baigus gydymą). Palbociklibo-letrozolio grupėje pacientės ($n = 84$) gavo 125 mg palbociklibo vieną kartą per parą, gydymą tęsiant 21 parą iš eilės ir paskui darant 7 parų pertrauką (grafikas 3/1), kai visą ciklą sudaro 28 paros, ir 2,5 mg letrozolio per burną vieną kartą per parą visą 28 parų ciklą. Placebo – letrozolio grupėje pacientės ($n=81$) gavo placebo vieną kartą per parą, gydymą tęsiant 21 parą iš eilės ir paskui darant 7 parų pertrauką (grafikas 3/1), kai visą ciklą sudaro 28 paros, ir 2,5 mg letrozolio per burną vieną kartą per parą visą 28 parų ciklą. Vidutinė tyrimo stebėjimo trukmė – 29,6 mėn. (95% PI [27,9–36,0]) tiriamojame grupėje, ir 27,9 mėn. (95% PI [25,5–31,1]) placebo – letrozolio grupėje.

Pasirinkta pirminė vertinamoji baigtis buvo tyrėjo vertintas išgyvenamumas ligai neprogresuojant. Pirminė vertinamoji baigtis palbociklibo-letrozolio grupėje buvo 20,2 (95%, PI [13,8–27,5]), o letrozolio – placebo grupėje 10,2 (95%, PI [5,7–12,6]), RS 0,48; vienpusė $p=0,0004$.

Antrinės vertinamosios baigtys buvo objektyvus ligos atsakas (OA), atsako trukmė (AT), bendras išgyvenamumas (BI), papildomos antrinės vertinamosios baigtys buvo vaisto saugumas bei biomarkerių analizė. Vertinant OA, jis buvo nustatytas 43% (95%, PI [32–54]) palbociklibo-letrozolio grupės pacientams ir 33% (95%, PI [23–45]) letrozolio – placebo grupės pacientų, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių stebėta nebuvo; vienpusė $p=0,13$. AT palbociklibo-letrozolio grupėje buvo 20,3 mėnesiai (95%, PI [13,4–25,8]), letrozolio – placebo grupėje nustatyta AT buvo 11,1 mėnėsis (95%, PI [9,3–31,6]). BI trukmės tarp abiejų grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė – palbociklibo – letrozolio grupės mediana buvo 37,5 mėnesiai (95%, PI [28,4–NE]), letrozolio-placebo grupės mediana buvo 33,3 mėnesiai (95%, PI [26,4–NE]), RS 0,8, dvipusė $p=0,42$. Vertinant vaisto saugumą daugiau nepageidaujamų reakcijų buvo stebėta palbociklibo-letrozolio grupėje: bent viena nepageidaujama reakcija pasireiškė visiems palbociklibo grupės pacientams, letrozolio grupės – 84%, 4 laipsnio neutropenija pasireiškė 6% palbociklibo grupės pacientų, o letrozolio nė vienam, febrili neutropenija nepasireiškė nė vienoje grupėje. Sunkios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios palbociklibo grupėje buvo plaučių embolija 4%, nugaros skausmas 2%, viduriavimas 2%, letrozolio grupėje šių reiškinų nustatyta nebuvo. Dėl nepageidaujamų reakcijų gydymo pertraukimai buvo nustatyti 33% palbociklibo grupės pacientų, letrozolio grupėje tai įvyko 4% pacientų.

Stendiniai pranešimai nevertinti.

Tarnybos nuomone palbociklibas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu krūties vėžiui gydyti, kuriam vaistiniai preparatai jau yra kompensuojami. Remiantis šiuo metu galiojančiu įsakymu "Dėl ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo aprašo patvirtinimo" terapinės naudos balas už vaisto saugumą nemažinamas. PALOMA-3 klinikiniame tyrime nustatytas statistiškai reikšmingas bendrojo išgyvenamumo rodiklio skirtumas pacienčių pogrupiui, kurios buvo jautrios prieš tai taikytai hormoninei terapijai. Tarnyba nustatė pridėtinę terapinę naudą šiam pacienčių pogrupiui. Bendrai populiacijai nustatomas terapinis vertinimas yra 10 balų (4+7-1), o pacienčių pogrupiui, kurios yra jautrios prieš tai taikytai hormonų terapijai nustatomas terapinis vertinimas yra 11 balų (4+7).

CADTH (Kanada)	<p>PERC recommends reimbursement of palbociclib (Ibrance) conditional on cost-effectiveness being improved to an acceptable level. Reimbursement should be in combination with letrozole, for the treatment of post-menopausal woman with estrogen receptor (ER) – positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) – negative advanced breast cancer who hadve not received any prior treatment for metastatic disease. Patients should have good performance status and not be resistant to prior (neo)adjuvant aromatase inhibitor therapy, nor have active or uncontrolled metastases to the central nervous system.</p> <p>https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_palbociclib_ibrance_resub_ab_c_fn_rec.pdf</p>
SMC (Škotija)	<p>This SMC advice takes account of the benefits of a Patient Access Scheme (PAS) that improves the cost-effectiveness of palbociclib. This advice is contingent upon the continuing availability of the PAS in NHS Scotland or a list price that is equivalent or lower.</p> <p>SMC clinical experts have advised that currently within NHS Scotland letrozole is recommended, when appropriate, as the first-line choice of endocrine therapy. Median overall survival in the PALOMA-1 study was 33 months for patients receiving standard of care, letrozole therapy, therefore palbociclib meets SMC end of life criteria. Clinical experts consulted by SMC considered that there is unmet need in this area. The submitting company has requested that SMC considers palbociclib</p>

	<p>when positioned for use in combination with an aromatase inhibitor for first-line treatment of HR-positive HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer</p> <p>https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3260/palbociclib-ibrance-final-nov-2017-for-website.pdf</p>
HAS (Prancūzija)	<p>Nevertinta, nėra paraiškos</p> <p>https://www.hassante.fr/portail/jcms/c_39085/en/recherche?portlet=c_39085&text=palbociclib&opSearch=&lang=en&portal=c_2566858</p>
NICE (Jungtinė Karalystė)	<p>Palbociclib, with an aromatase inhibitor, is recommended within its marketing authorisation, as an option for treating hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer as initial endocrine-based therapy in adults. Palbociclib is recommended only if the company provides it with the discount agreed in the patient access scheme.</p> <p>https://www.nice.org.uk/guidance/ta495/resources/palbociclib-with-an-aromatase-inhibitor-for-previously-untreated-hormone-receptorpositive-her2negative-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancer-pdf-82605088634821</p>
TLV (Švedija)	<p>Although Ibrance in combination with Faslodex has shown better efficacy than treatment with Faslodex alone, the uncertainty is high in the health economic results. It is especially uncertain how the addition of Ibrance affects the survival of the patients. Therefore, the company must submit updated survival data from its ongoing study by June 30, 2019.</p> <p>Within the framework of the previous application, the company and county councils signed a side agreement for Ibrance (dnr 3686/2016). The side agreement contains a risk sharing that handles uncertainties in treatment length. The side agreement has been part of TLV's decision basis in this case. This leads to reduced uncertainties in the health economic calculations and that the treatment costs decrease. Overall, TLV estimates that the cost is reasonable in relation to the benefit of the treatment and the severity of the disease.</p> <p>https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/arkiv/2018-02-26-ibrance-mot-spridd-brustcancer-ingar-i-hogkostnads-skyddet.html</p>
iQwig (Vokietija)	<p>For several endpoints no relevant differences for one of the four treatment situations, first-line treatment in post-menopausal women, the manufacturer presented data from two randomized controlled trials (RCTs). In both, palbociclib was tested in combination with the drug letrozole for a letrozole monotherapy.</p> <p>For several endpoints, these data do not show any significant differences between the two arms: this applies to the state of health (morbidity), health-related quality of life and discontinuation of therapy due to side effects.</p> <p>https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/2017/palbociclib-bei-fortgeschrittenem-brustkrebs-bei-bestimmten-patientinnen-ueberwiegen-die-nachteile.7778.html</p>

Viršininko pavaduotojas,
laikinaai vykdamasis viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas