



**Originalas nebus siunčiamas**

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

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

2019-08-16 Nr. 11.24/1R-  
I 2019-07-29 Nr. 1110

Kopija:  
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
El. paštas: ramune.lauciuviene@novartis.com;  
Liudvika.starkiene@novartis.com

**DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS VAISTINIO PREPARATO KISQALI  
(RIBOCIKLIBAS) TERAPINEI VERTEI NUSTATYTI**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo UAB “Novartis Baltics” (toliau – Pareiškėjas) atsiųstą raštą. Pareiškėjas prašo atnaujinti vaistinio preparato Kisqali paraiškos svarstymą (TLK-10-AM kodas C50) po sustabdymo.

Pirminiam ribociklibo vertinimui buvo pateiktos dvi publikacijos, kuriose publikuoti MONALEESA-2 klinikinio tyrimo rezultatai. Remiantis minėtomis publikacijomis nustatyta ribociklibo terapinė vertė gydant metastazavusį arba lokaliai išplitusį krūties vėžį, kai nustatoma hormonų receptorių (HR+) ir nenustatomą žmogaus epidermio augimo faktoriaus 2 žymenų (HER2-), skiriant derinyje su aromatazės inhibitoriumi – 9 balų (4+7-1-1). Atlikus pakartotinį ribociklibo vertinimą terapinė vertė išliko nepakitusi. Vėliau, Pasikeitus terapinės vertės nustatymo tvarkai (nebegalint atimti terapinės naudos balų dėl vaistinio preparato saugumo) ribociklibui (Kisqali) buvo skirti 6 terapinės naudos balai, o terapinė vertė balais -10 (4+6).

Pareiškėjas Tarnybai pateikė papildomą medžiagą terapinės vertės nustatymui.

**1. Dėl klinikinio tyrimo MONALEESA 7 rezultatų**

Pareiškėjas papildomai pateikė MONALEESA 7 klinikinio tyrimo rezultatus.

Tai daugiacentris, randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas 3 fazės klinikinis tyrimas. Tyrimo tikslas palyginti gydymo deriniu sudarytu iš ribociklibo ir endokrininės terapijos efektyvumą ir saugumą su endokrinine terapija ir placebo.

**Itraukimo kriterijai:**

1. 18-59m. moteris;
2. Premenopauzinis arba perimenopauzinis periodas;

3. Histologiškai arba citologiškai patvirtintas ER teigiamas, HER2 neigiamas išplitęs krūties vėžys. Ietiškai. Liga vietiškai išplitusi arba metastazavusi, negalint taikyti radiklaus gydymo (ang. *curative therapy*);
4. Išmatuojama liga pagal RECIST 1.1 kriterijus, arba bent vienas lizinis pažeidimas kauluose;
4. Būklė pagal ECOG 1-0.

#### Neįtraukimo kriterijai:

1. Taikyta endorininė terapija (ET) skirta išplitusiai ligai gydyti (tačiau jei ET paskirta ne anksčiau kaip 14d. iki randomizacijos, tokios pacientės galėjo būti įtrauktos į klinikinį tyrimą);
2. Taikyta daugiau nei viena eilė chemoterapijos išplitusiai ligai gydyti;
3. Taikytas gydymas CDK4/6 inhibitoriumi.

Skirtas gydymas. Tiriamajai grupei (toliau - ribociklibo grupė) buvo skirtas ribociklibas kartu su endokrinine terapija (tamoksifenu arba letrozoliu). Kontrolinei grupei (toliau – placebo grupė) buvo skirtas letrozolis arba tamoksifenas kartu su placebo. Abiems pacienčių grupėms buvo skirtas goserelinas.

Pacientės randomizuotos santykiu 1:1. Randomizacija stratifikuota remiantis kepenų ir plaučių metastazėmis (yra; nėra), taikyta chemoterapija išplitusiai ligai (taikyta; netaikyta) ir paskirta endokrinine terapija (tamoksifenas su goserelinu; letrozolis su su goserelinu).

Pagrindinė vertinamoji baigtis. Išgyvenamumas be ligos progreso (IBLP) (publikacijoje duomenys nepateikti)

Antrinės vertinamosios baigtys. Bendras išgyvenamumas (BI)

#### Rezultatai:

Į klinikinį tyrimą įtraukti 672 pacientai (335 ribociklibo grupėje ir 337 placebo grupėje). Publikacijoje pateikiami tarpinės analizės duomenys, jos metu buvo mirę 192 pacientai. (83 ribociklibo grupėje ir 109 pacientai placebo grupėje). BI mediana ribociklibo grupėje nepasiekta, o placebo grupėje 40,9 mėn. (95proc. PI 37,8 – nepasiekta). Mirties rizikos santykis (ang. *Hazard ratio*, HR) tarp grupių 0,71 (95proc. PI 0,54-0,95),  $p=0.00973$ . P reikšmė kirto numatytą klinikinio tyrimo sustabdymo reikšmę (ang. *stopping boundry*) ( $p=0.01018$ ), todėl tyrimas buvo nutrauktas. Vertinant išgyvenamumo rezultatus pagal randomizacijos metu apibrėžtus pogrupius, nustatyta jog mirties HR lyginant ribociklibo grupės rezultatus su pacientų gavusių letrozolį pogrupiu nustatytas statistiškai reikšmingas ribociklibo pranašumas, HR 0,70 (95proc. PI 0,50-0,98). Tačiau toks pranašumas nenustatytas lyginant ribociklibo grupę su tamoksifeno pogrupiu, HR 0,79 (95proc. PI 0,45-1,38).

#### **2. Dėl IBLP koreliacijos su BI.**

Pareiškėjas pateikė duomenis (Forsythe et al, 2018) rodančius statistiškai reikšmingą IBLP koreliaciją su BI. Tačiau pateiktų duomenų koreliacijos koeficientai nesiekia teisės aktuose numatytos apatinės ribos 0,85. Todėl IBLP nėra traktuojamas kaip pakaitinė BI vertinamoji baigtis.

#### **3. Dėl ribociklibo suteikiamos gyvenimo kokybės.**

Pareiškėjas pakartotinai pateikė Verma et al, 2018 publikaciją. Šio straipsnio duomenys buvo vertinti (žr. 2019-02-21 Tarnybos pateiktą vertinimą). Tarnyba primena, jog MONALEESA-2 klinikinio tyrimo protokole nurodytos su gyvenimo kokybę susijusios baigtys (ang. *Time to 10% deterioration in the global health status/QOL scale score of the EORTC QLQ-C30; Change from baseline in the global health status/QOL scale score of the EORTC QLQ-C3*) statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp tiriamosios ir kontrolinės grupės. Į klinikinio tyrimo protokolą neįtrauktos klinikinio tyrimo baigtys arba *post-hoc* duomenų analizės yra nevertinamos.

**4. Dėl ribociklibo vietos gydymo gairėse.** Duomenys iš gydymo gairių terapinei vertei nustatyti yra

5. Dėl ankstesnio vertinimo. Ankstesnio vertinimo metu Pareiškėjas pateikė MONALEESA 2 klinikinį tyrimą. Tai 3 fazės, randomizuotas, daugiacentris dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kuris lygino gydymo letrozoliu efektyvumą (placebo grupė) su gydymu ribociklibu derinyje su letrozoliu (ribociklibo grupė). Pagrindinė vertinamoji baigtis išgyvenamumas be ligos progreso (IBLP), buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis ribociklibo grupėje, nei placebo grupėje. IBLP mediana ribociklibo grupėje 25,3 mėn. (95proc. PI 23,0-30,3 mėn.), o placebo grupėje 16,0 mėn. (95proc. PI 13,4-18,2 mėn.). Bendro išgyvenamumo duomenys išlikę nebrandūs. Pagrindinė su gyvenimo kokybe susijusi klinikinio tyrimo baigtis, laikas iki 10 proc. su sveikata susijusios gyvenimo kokybės (ang. Health related quality of life, HRQoL) sumažėjimo, tiriamojoje ir kontrolinėse grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

Pareiškėjas taip pat yra pateikęs publikaciją Li et al. 2018. Minėtos publikacijos autorių teigimu pateikiami duomenys rodo vidutinio laipsnio koreliciją (vertinant medianas ir rizikos santykius) tarp IBLB arba laiko iki ligos progreso (LLP) ir BI. Nustatytas Spearman ranginės koreliacijos koeficientas tarp IBLB/LLP ir BI rizikos santykio yra 0,555 (95proc. PI 0.277-0.748; P = 0,003), o koreliacijos koeficientas tarp minėtų rodiklių median yra 0,405 (95proc. PI 0.191-0.582; P = 0,003). Tarnyba pažymi, kad į minėtą meta-analizę buvo įtrauktos pacientės sergančios visų tipų metastazavusiu krūties vėžiu (su nustatytais hormonų receptoriais, be nustatytų hormonų receptorių ir kt.). Pacientėms buvo skiriami įvairių pogrupių vaistiniai preparatai (chemoterapija, taikinių terapija, hormoninė terapija). Todėl tiriamoji populiacija traktuojama kaip heterogeniška ir netinkama ribociklibo terapinei vertei nustatyti. Be to publikacijoje pasiektas koreliacijos koeficientas neatitinka teisės aktuose apibrėžtų reikalavimų validuotai pakaitinei vertinamajai baigčiai.

#### **Išvada:**

MONALEESA 7 klinikinio tyrimo metu įrodyta, jog ribociklibo, letrozolio derinys pacientėms sergančioms ER+, HER2- išplitusiu krūties vėžiu premenopauziniu arba perimenopauzinio laikotarpiu prailgina bendrąjį išgyvenamumą. Toks pranašumas neįrodytas pacientėms, kurioms tyrimo metu buvo skirtas tamoksifenas.

Atsižvelgiant į MONALEESA 7 klinikinio tyrimo rezultatus, taikant skyrimo sąlygą „premenopauzinio arba perimenopauzinio laikotarpio moterų 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 derinyje su aromatazės inhibitoriumi kaip pradinė endokrininė terapija. Moterims prieš menopauzę arba perimenopauzės laikotarpiu endokrininę terapiją reikia skirti kartu su liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono (LHAH) agonistu“, nustatoma, Vaistinio preparato terapinė nauda yra reikšminga pridėtinė: tiesioginiu palyginamuoju klinikiniu tyrimu įrodytas vaisto pranašumas pagal antrinę esminę tiesioginę vertinamąją baigtį prieš palyginamąjį gydymą. (12 balų)

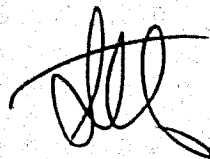
\*\*\*\*

#### **Ribociklibo terapinis vertinimas pagal MONALEESA 2 tyrimo rezultatus:**

Atliktas pervertinimas, remiantis skyrimo sąlyga „derinyje su aromatazės inhibitoriumi skirtas moterų po menopauzės, lokaliai progresavusio ar metastazavusio krūties vėžio, kai nustatoma hormonų receptorių ir nenustatoma žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptorių 2 žymenų, gydymui kaip pradinė endokrininė terapija“.

Atsižvelgiant į pateiktus duomenis, Tarnyba nustato, kad ribociklibo terapinė nauda yra nesiskirianti: pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu (10 balų).

Viršininko pavaduotojas,  
laikinais vykdantis viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas