

251

Sveikatos apsaugos ministerijos
GAUTA
2019-03-26
Nr. 9-5477



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

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

2019-03-26

Nr. (118)AR-302

Kopija:
UAB „Roche Lietuva“
Info.vilnius@roche.com

| 2019-02-18 Nr. 12

**DĖL VAISTINIO PREPARATO PERJETA (PERTUZUMABAS) TERAPINĖS VERTĖS
PERVERTINIMO**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo „Roche Lietuva“ (toliau – Pareiškėjas) pateiktą raštą dėl vaistinio preparato *Perjeta (pertuzumabas)* terapinės vertės, kuriame Pareiškėjas nesutinka su nustatyta terapine verte.

Tarnyba primena, kad pertuzumabas (Perjeta) yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu (4 balai). Tai rekombinantinis humanizuotas monokloninis antikūnas, kuris specifiskai jungiasi prie ląstelės išorėje esančio žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus 2 baltymo (HER2) dimerizacijos domeno (subdomenas II), ir blokuoja nuo ligando priklausomą HER2 heterodimerizaciją su kitais HER šeimos receptoriais.

Pirminio vertinimo metu, Pareiškėjas siūlė šį vaistinį preparatą kompensuoti krūties vėžio gydymui (TLK-10-AM C50) ir taikyti apribojimą, skiriant pacientams derinyje su trastuzumabu ir chemoterapija adjuvantiniam ankstyvojo krūties vėžio gydymui, esant teigiamam HER2 rodmeniui, kai yra didelė recidyvo rizika. Pareiškėjas pateikė daugiacentrį, randomizuotą, dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą, III fazės klinikinį tyrimą APHINITY, kuriame pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be invazinės ligos (IBIL). Tarnyba primena, kad invazinė liga pasireiškė 171 (7,1%) pacientui pertuzumabo ir 210 (8,7%) pacientų placebo grupėje. 3-ų metų IBIL dažnis buvo statistiškai reikšmingai didesnis pertuzumabo (94,1%) nei placebo (93,2%) grupėje su invazinės ligos rizikos santykiu (RS) 0,81 (95% PI 0,66-1,00; P=0,045). Atokieji recidyvai kaip pirmas invazinės ligos atvejis pasireiškė 112 (4,7%) pacientų pertuzumabo grupėje ir 139 (5,8%) pacientams placebo grupėje, o lokalūs ar regioniniai recidyvai pasireiškė atitinkamai 26 (1,1%) ir 34 (1,4%) pacientams.

Antrinio vertinimo metu Pareiškėjas siūlo susiaurinti skyrimo sąlygą: „*pertuzumabas derinyje su trastuzumabu ir chemoterapija adjuvantiniam ankstyvojo krūties vėžio gydymui suaugusiems pacientams, sergantiems teigiamą HER2 rodmenį turinčiu ankstyvuju krūties vėžiu, kuriems yra didelė recidyvo rizika ir kuriems buvo nustatyta į limfmazgius išplitusi liga*“ bei kreipėsi į Tarnybą dėl terapinės vertės pervertinimo ir pateikė šiuos priedus:

1. Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9664-70.
2. Oba K, Paoletti X, Alberts S, et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in adjuvant trials of gastric cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:

1600-07.

3. Mauguen A, Pignon JP, Burdett S. et al. Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer. a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. *Lancet Oncol* 2013; 14: 619-26.
4. Saad ED, Squifflet P, Burzykowski T. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in patients with HER2-positive, early breast cancer in trials of adjuvant trastuzumab for up to 1 year: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncology* 2019;
5. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses. Nuoroda: https://www.gba.de/downloads/3g-261-362312018-12-20_AM-RI-XII_Pertuzumab_D-363_BAnz.pdf
6. NICE duomenys. Nuoroda: <https://www.nice.org.uk/news/article/nice-draft-guidance-recommends-pertuzumab-for-new-breast-cancer-indication-after-improved-price-offer-from-company>

Pateikti trys recenzuojami straipsniai [1, 2, 3] įrodo, kad storosios žarnos, skrandžio ir plaučių onkologinės ligos adjuvantiniam gydymui, išgyvenamumas be ligos progresavimo yra validuota surogatinė baigtis, tačiau tai neturi įtakos krūties vėžio gydymo pertuzumabu terapiniam vertinimui.

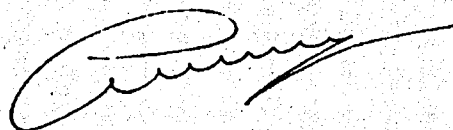
Saad et al. 2019, recenzuojamame straipsnyje pateikti duomenys apie IBIL ir bendrojo išgyvenamumo koreliaciją, skiriant trastuzumabą adjuvantinei HER2 teigiamo krūties vėžio terapijai. Atlikta analizė parodė teigiamą koreliaciją pacientų lygyje ($r_s=0,9$; 95% PI [0,89 - 0,9]) bei klinikinių tyrimų lygyje ($R^2=0,75$; 95% PI [0,5 - 1,0] visoje imtyje; $R^2=0,84$; 95% PI [0,67 - 1,0] sumažintoje imtyje), tačiau šie duomenys negali būti ekstrapolijuojami kitai anti-HER2 terapijai vaistiniais preparatais ir yra tinkama interpretuoti tik skiriant trastuzumabą. Todėl šių įrodymų nepakanka validuoti IBIL kaip surogatinės baigties, skiriant pertuzumabą. Be to, šios metaanalizės autoriai pažymi, kad pakeitus tyrimo sąlygas (pvz., pailginus stebėjimą ilgiau nei vieneri metai) duomenys gali pasikeisti.

Vokietijos agentūros IQWiG Jungtinis federalinis komitetas (G-BA) priėmė sprendimą, jog pertuzumabas suteikia nedidelę papildomą naudą pacientams, sergantiems HER2 teigiamu krūties vėžiu, taikant jį adjuvantiniam gydymui, nepaisant OS duomenų nebuvimo. G-BA yra sprendimų priėmėjai, kurie nedidelę naudą įvertino, atsižvelgus į pasikeitusią pertuzumabo kainą. Terapinė nauda klinikinių tyrimų kontekste nepasikeitė.

NICE duomenys pasikeitė, kai kompanija pasiūlė palankesnę kainą (angl. *NICE draft recommends pertuzumab for new breast cancer indication after improved price offer from company*). Tarnyba atlieka terapinį vaistinio preparato vertinimą, todėl bet koks farmakoekonominis veiksnys vertinimui įtakos nedaro.

Į kainodarą terapinės vertės nustatymo metu nėra atsižvelgiama. Remiantis pirminio bei antrinio vertinimų metu pateikta medžiaga, Tarnyba nusprendė, kad pertuzumabo, skirto adjuvantiniam HER2 teigiamo krūties vėžio gydymui, terapinė nauda yra 7 balai (vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui), tačiau esant surogatinei pagrindinei vertinamajai baigčiai bei nesant bendrojo išgyvenamumo duomenų, terapinė nauda sumažinama vienu balu. Nustatoma vaistinio preparato terapinė vertė lieka tokia pati - 10 balų (4+7-1).

Viršininkas



Gintautas Barcys