

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO
PROTOKOLAS**

2020-03-25

(data)

Vilnius
(sudarymo vieta)

Vertinimas

pirminis

patikslintas

_____2020-02-06 Nr. (1.2.10.4-25)10-758__

Paskutinio vertinimo protokolo, kuris tikslinamas, data ir Nr.

I. DUOMENYS APIE PARAIŠKĄ

1.1	Paraiškos registracijos data ir numeris	2019-05-13 Nr. (1.2.10.3-25)10-3235
1.2	Pareiškėjas	UAB Diavera
1.3	Vaistinio preparato gamintojas	UAB „Merck Sharp & Dohme”

II. DUOMENYS APIE VAISTINĮ PREPARATĄ

2.1	Vaistinio preparato bendrinis pavadinimas		Doravirinas/lamivudinas/tenofoviras
2.2	Vaistinio preparato ATC kodas		J05AG24
2.3	Vaistinio preparato pavadinimas		Delstrigo
2.4	Vaistinio preparato forma	Vaistinio preparato stiprumas	Vaistinio preparato dozuočių skaičius pakuotėje
2.4.1	Plėvele dengta tabletė	100/300/245 mg	N30
2.4.2			
2.4.3			

III. DUOMENYS APIE KOMPENSAVIMO SĄLYGAS

3.1	Kompensavimas	Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašas (A sąrašas) <input checked="" type="checkbox"/> Centralizuotai apmokamų vaistinių preparatų sąrašas <input type="checkbox"/>	
3.2	Kompensavimo lygmuo	100 proc. <input checked="" type="checkbox"/> 80 proc. <input type="checkbox"/>	90 proc. <input type="checkbox"/> 50 proc. <input type="checkbox"/>
3.3	Prašomos kompensuoti indikacijos pavadinimas*	Indikacijos pagal TLK-10-AM kodas ir pavadinimas	
3.3.1	Doravirinas/lamivudinas/tenofoviro dizoproksilis skirtas ŽIV-1 infekuotų suaugusiųjų gydymui, kai nėra jokių ankstesnių ar dabartinių duomenų apie atsparumą NNATI klasės vaistiniams preparatams, lamivudinui ar tenofovirui.	B20-24	ŽIV liga
3.3.2			
3.3.3			

*Duomenys pagal paraišką įrašyti vaistinį preparatą į kompensavimo sąrašus

VI. FARMAKOEKONOMINĖS NAUDOS ĮVERTINIMAS BALAIS

(Pildoma kiekvienai indikacijai atskirai)

- Pareiškėjo pateikta farmakoekonominė analizė **neturi** trūkumų
 Pareiškėjo pateikta farmakoekonominė analizė **turi** trūkumų

Farmakoekonominė nauda nustatoma tik tuo atveju, jei farmakoekonominė analizė neturi esminių trūkumų. Esminiais trūkumais laikomi 6.2, 6.3.1 ir 6.3.2 papunkčiuose nurodyti farmakoekonominės analizės trūkumai.

Farmakoekonominės analizės aprašymas

6.1	Indikacija	ŽIV liga (B20-24)
6.2	Gydymo rezultatų pagrindumas ir šaltiniai	<p>Rezultatai buvo vertinti remiantis DRIVE-FORWARD ir DRIVE-AHEAD klinikinių tyrimų duomenimis.</p> <p>DRIVE-FORWARD – Daugiacentris (125 centrai iš 15 šalių), III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, lygiagrečių grupių, veikliuoju preparatu kontroliuojamas, lygiavertiškumo (non-inferiority) tyrimas. DRIVE-FORWARD tyrimo metu pacientai atsitiktiniu būdu (santykiu 1:1) buvo suskirstyti į dvi gydymo grupes ir jiems buvo skirta bent 1 dozė doravirino 100 mg arba darunaviro 800 mg + ritonaviro 100 mg kartą per parą, šių preparatų tyrėjo pasirinkimu skiriant kartu su emtricitabinu/tenofoviro dizoproksilio fumaratu (FTC/TDF) arba abakaviru/lamivudinu (ABC/3TC). Siekiant išsaugoti paskirto gydymo slaptumą, kartu buvo skiriamas placebo, atitinkantis kitą gydymą; taigi visi pacientai kasdien vartojo po 4-ias tabletes.</p> <p>DRIVE-AHEAD – Daugiacentris (126 centrai iš 18 šalių), III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, veikliuoju preparatu kontroliuojamas, ne prastesnio efekto (ang. non-inferiority) tyrimas. Į DRIVE-AHEAD tyrimą buvo įtraukti ir randomizuoti 734 pacientai: 368 – į doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoproksilio (DOR/3TC/TDF) grupę ir 366 į efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio (EFV/FTC/TDF) grupę. 364 kiekvienos grupės pacientai gavo numatytą gydymą ir buvo įtraukti į veiksmingumo ir saugumo analizes.</p> <p>DRIVE-AHEAD tyrimo metu pacientai atsitiktiniu būdu (santykiu 1:1) buvo suskirstyti į dvi gydymo grupes ir jiems buvo skirta bent 1 dozė doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoproksilio fumarato 100/300/300 mg (DOR/3TC/TDF) arba efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio fumarato 600/200/300 mg (EFV/FTC/TDF) kartą per parą.</p> <p>Gydymo doravirino/lamivudino/tenofoviro grupėje, lyginant su efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro grupe, kiek didesnė pacientų dalis 48-ą savaitę pasiekė ŽIV RNR kiekį < 50 kopijų/ml - atitinkamai 84,3% (307 iš 364) ir 80,8% (294 iš 364), skirtumas 3,5% (95% PI: -2,0 iki 9,0). Iš anksto numatyta ne prastesnio rezultato (ang. non inferiority) riba buvo -8%. Abejose tyrimo grupėse pacientų, kuriems 48-ą savaitę nustatytas ŽIV-1 RNR kiekis ≥50 kopijų/ml, dalis buvo panaši (10,7% doravirino/lamivudino/tenofoviro vs. 10,2% efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro grupėje). Virusologinio atsako (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml) dažnis tarp tiriamųjų grupių buvo panašus ir kiekvienu tirtuoju laiko momentu iki 48-os savaitės.</p> <p>Gydymo veiksmingumas pagal tiriamųjų grupių charakteristikas (išskyrus amžių) gydymo pradžioje taip pat buvo panašus, atliekant pogrupių analizes buvo neįskaičiuojami pacientai, kurių duomenų apie virusologinį atsaką analizės metu trūko (18 pacientai doravirino/lamivudino/tenofoviro ir 33 pacientai efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro grupėje).</p> <p>Pacientų, kuriems pasiektas ŽIV-1 RNR kiekis < 40 kopijų/ml, dalis doravirino/lamivudino/tenofoviro grupėje buvo 83,8% (305/364), o</p>

		<p>efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro grupėje – 79,7% (290/364). Pacientų, kuriems pasiektas ŽIV-1 RNR kiekis < 200 kopijų/ml, dalis abiejose tiriamųjų grupėse buvo panaši (doravirino/lamivudino/tenofoviro grupėje 86,0% (313/364), efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro grupėje – 82,7% (301/364). 48-ą savaitę vidutinis CD4 ląstelių kiekio pokytis (nuo pradinių reikšmių) doravirino/lamivudino/tenofoviro ir efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro grupėse buvo vienodas – atitinkamai 198/mm³ ir 188/mm³; vidutinis skirtumas 10,1 (95% PI: -16,1 iki 36,3).</p> <p>Protokolu apibrėžta virusologinė nesėkmė buvo nustatyta 22 pacientams doravirino/lamivudino/tenofoviro grupėje ir 14 pacientų palyginamojoje grupėje. Daugeliu atvejų atsako praradimas nustatytas dėl virusologinio atkryčio, įvykusio po pradinio atsako į gydymą - atitinkamai 16/22 ir 10/14 pacientų. Atsparumo išsivystymas nustatytas 13-ai doravirino/lamivudino/tenofoviro grupės pacientų ir 10-iai efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro grupės pacientų, kurie atitiko protokolu apibrėžtos virusologinės nesėkmės kriterijus, ir atitinkamai 9 ir 13 pacientų, kurie anksčiau laiko nutraukė dalyvavimą tyrime dėl kitų priežastčių nei virusologinė nesėkmė.</p> <p>Remiantis vertinimui pateiktų klinikinių tyrimų duomenimis, doravirinas/lamivudinas/tenofoviras nuslopina viremiją ne blogiau nei triguba antiretrovirusinė terapija efavirenzo/emtricitabino/tenofoviro deriniu. Doravirinas/lamivudinas/tenofoviras ir trigubos antiretrovirusinės terapijos saugumas klinikinio tyrimo metu buvo panašus. Doravirino/lamivudino/tenofoviro grupėje statistiškai reikšmingai rečiau pasitaikė neuropsichiatriniai nepageidaujami poveikiai (galvos svaigimas, miego sutrikimai, jutiminiai pokyčiai), kitų nepageidaujamų poveikių dažnis buvo panašus, tačiau ilgalaikis vaistinio preparato saugumas nežinomas.</p> <p>Doravirino/lamivudino/tenofoviro terapinė nauda vertinama kaip nesiskirianti nuo šiuo metu kompensuojamo alternatyvaus ŽIV-1 infekcijos gydymo.</p> <hr/> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>
6.3	Ekonominio modelio prielaidos ir pradiniai duomenys	
6.3.1	Pasirinkta farmakoekonominės analizės rūšis	<p>Kaštų minimizavimas <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Kaštų efektyvumas <input type="checkbox"/></p> <p>Kaštų naudingumas <input type="checkbox"/></p> <p>Remiantis DRIVE-FORWARD ir DRIVE-AHEAD klinikiniuose tyrimuose įrodytu ne prastesniu doravirino veiksmingumu ir saugumo profiliu daroma prielaida, kad doravirino/lamivudino/tenofoviro dizoproksilio veiksmingumas gydant ŽIV-1 sergančius pacientus yra lygiavertis kitiems ART grupei priklausančių vaistinių preparatų deriniams (2 NATI + 1 II, arba 1 NNATI, arba 1 PI). Analizėje taip pat taikoma meta-analizių rezultatais pagrįsta prielaida, kad ART pagrindiniam gydymui (angl. <i>backbone</i>) naudojamų sudėtinių 2 NATI vaistinių preparatų veiksmingumas yra lygiavertis. Remiantis šiomis prielaidomis taikyta kaštų minimizavimo analizė, kuri atlikta Lietuvos sveikatos priežiūros sistemos aspektu, į analizę įtraukiant tik PSDF biudžetą įtakojančius vaistinių preparatų įsigijimo kaštus.</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>
6.3.2	Pasirinktos lyginamosios alternatyvos	Siūlomas kompensuoti vaistas lyginamas su visų Lietuvoje ŽIV gydymui skirtų kompensuojamų vaistų gydymo kombinacijų (2 NATI

		+ 1 II, arba 1 NNATI, arba 1 PI) kainų vidurkiu, į analizę įtraukti vaistai: sudėtinis abakaviras/lamivudinas, sudėtinis zidovudinas/lamivudinas, raltegraviras, dolutegraviras, efavirenczas, darunaviras, sudėtinis lopinaviras/ritonaviras, sudėtinis darunaviras/kobicistatas, sudėtinis lamivudinas/abakaviras/dolutegraviras. (Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/>																					
6.3.3	Pasirinktų alternatyvų gydymo dozė, paslaugos, trukmė ir kainos	Farmakoeconominėje analiziėje buvo vertinami tik PSDF biudžetą įtakojančius vaistinių preparatų įsigijimo kaštai. Kadangi Lietuvoje ŽIV liga yra gydoma 3 vaistų kombinacijomis, buvo apskaičiuotas visų gydymo kombinacijų vidutinė kaina atsižvelgiant į VLK pateiktus skirtingų vaistų suvartojimo kiekius. Nustatyti vidutiniai ŽIV ligos gydymo kaštai. (Nurodyti argumentus) <table style="width: 100%; border: none;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Tinkamai</th> <th style="text-align: center;">Netinkamai</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nepakankamas vertinimo laikotarpis</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Vaistų ar gydymo paslaugų kaina</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Vaistų dozavimas ir trukmė</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Gydymo paslaugų apimtys ir trukmė</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Kiti kaštai</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Pacientų skaičius</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>		Tinkamai	Netinkamai	Nepakankamas vertinimo laikotarpis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vaistų ar gydymo paslaugų kaina	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vaistų dozavimas ir trukmė	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gydymo paslaugų apimtys ir trukmė	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Kiti kaštai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pacientų skaičius	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Tinkamai	Netinkamai																					
Nepakankamas vertinimo laikotarpis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
Vaistų ar gydymo paslaugų kaina	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
Vaistų dozavimas ir trukmė	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
Gydymo paslaugų apimtys ir trukmė	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
Kiti kaštai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
Pacientų skaičius	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
6.4	Gydymo rezultatai	Remiantis pateiktais klinikiniais tyrimais gydymas doravirinu/lamivudinu/tenofoviru yra ne prastesnis (ang. <i>Non-inferior</i>) nei šiuo metu taikoma terapija. Rezultatai tinkami kaštų minimizavimo analizei. (Pasirinktas vertinimo rodiklis, jo atitiktis terapijos tikslams) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/>																					
6.5	Kaštai	Vertinti tik PSDF biudžetui įtaką darantys vaistinių preparatų įsigijimo kaštai. <table style="width: 100%; border: none;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Įvertinti</th> <th style="text-align: center;">Neįvertinti</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Medikamentinio gydymo</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Nemedikamentinio gydymo</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Nemedicininiai kaštai</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table> Patiriami kaštų vertinami: (Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/>		Įvertinti	Neįvertinti	Medikamentinio gydymo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nemedikamentinio gydymo	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Nemedicininiai kaštai	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>									
	Įvertinti	Neįvertinti																					
Medikamentinio gydymo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
Nemedikamentinio gydymo	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Nemedicininiai kaštai	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>																					
6.6	Gydymo rezultatų ir kaštų ryšys (ar įvertinami visi kaštai gydymo rezultatams pasiekti)	Buvo atlikta kaštų minimizavimo analizė. Darant prielaidą, kad gydymas yra ekvivalentus šiuo metu taikomam gydymui, į analizę buvo įtraukti tik PSDF biudžetui įtaką darantys vaistinių preparatų įsigijimo kaštai. (Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/>																					
6.7	Analizės pakartojamumas	Analizė yra pakartojama, duomenys teisingi. (Nurodyti argumentus) Galimas <input checked="" type="checkbox"/> Negalimas <input type="checkbox"/>																					
6.8	Analizės tinkamumas vertinti	Analizė tinkama vertinti. (Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/>																					
6.9	Analizės rezultatai	<u>Pirminio vertinimo rezultatai:</u> Pareiškėjo pateiktas bazinės analizės duomenimis, gydymo doravirinu/lamivudinu/tenofoviro dizoprosiliumi kaina yra mažesnė nei vidutinė kitų šiuo metu tai pačiai indikacijai kompensuojamų ART derinių kaina. Metinė ŽIV-1 infekuoto suaugusio paciento gydymo doravirinu/lamivudinu/tenofoviro dizoprosiliumi kaina, lyginant su vidutine ART derinio kaina yra 5,07 % mažesnė. Buvo atkreiptas dėmesys į tai, kad vidutinė terapijos kaina apskaičiuota prie vidutinės gydymo II, NNATI, PI vaistais kainos pridėjus vidutinę trigubos terapijos sudėtinio vaistu Triumeq kainą ir																					

		tada dar pridėjus vidutinę NATI kainą. Atsižvelgiant į tai, kad jei skiriama terapija sudėtinu vaistu Triumeq, kurio sudėtyje jau yra 2 NATI grupės vaistai, šios grupės vaistai papildomai nėra skiriami. Perskaičiavus vidutinę šiuo metu kompensuojamo ART kainą atsižvelgiant į šią prielaidą vidutinė gydymo kaina doravirinu/lamivudinu/tenofoviro dizoproksiliu buvo nustatyta kaip 0,65% didesnė nei dabartinis kompensuojamas gydymas. Pareiškėjas atsižvelgė į šią pastabą ir pateikė atnaujintą Lietuvai siūlomą kainą. <u>Pakartotinis vertinimas:</u> Pareiškėjo pateiktais atnaujintais bazinės analizės duomenimis, gydymo doravirinu/lamivudinu/tenofoviro dizoproksiliu kaina yra 5,00% mažesnė nei vidutinė kitų šiuo metu tai pačiai indikacijai kompensuojamų ART derinių kaina.
6.10	Analizės rezultatų vertinimas ir išvada	Laikytina, kad įrodyta didesnė farmakoeconominė nauda. (Analizės rezultato / rodiklio kokybinis vertinimas ir palyginimas su ribinėmis vertėmis)

- Įrodyta didesnė farmakoeconominė nauda negu alternatyvaus gydymo (nesant alternatyvaus gydymo – lyginant su gydymo netaikymu) ir farmakoeconominė analizė neturi trūkumų arba turi neesminius trūkumus – 4,5 balo;
- farmakoeconominė nauda panaši kaip ir alternatyvaus gydymo (nesant alternatyvaus gydymo – lyginant su gydymo netaikymu) ir farmakoeconominė analizė turi neesminius trūkumus – 3 balai;
- neįrodyta didesnė ar panaši farmakoeconominė nauda ir farmakoeconominė analizė turi neesminių trūkumų – 1,5 balo.

VII. PAPILDOMA INFORMACIJA, SUSIJUSI SU FARMAKOEKONOMINĖS NAUDOS VERTINIMU

Užsienio šalių sveikatos apsaugos technologijų vertinimo agentūrų rekomendacijos

7.1	Informacijos šaltinis ir nuoroda	Išvada
7.1.1	NICE	Vertinimas nepateiktas
7.1.2	SMC	<i>doravirine / lamivudine / tenofovir disoproxil (Delstrigo) is not recommended for use within NHSScotland</i>

VIII. FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO IŠVADA

Farmakoeconominė vertė balais – 4,5

Komentaras

Siūloma vaisto kaina viršija ES valstybėse deklaruojamų trijų mažiausių kainų vidurkį, tačiau yra mažesnė nei ES valstybėse deklaruotų kainų vidurkis.
Pareiškėjo pateiktais atnaujintais bazinės analizės duomenimis, gydymo doravirinu/lamivudinu/tenofoviro dizoproksiliu kaina yra mažesnė nei vidutinė kitų šiuo metu tai pačiai indikacijai kompensuojamų ART derinių deklaruota kaina.

(pareigos)

(parašas)

(vardas, pavardė)