

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

2019-07-31

(data)

Vilnius
(sudarymo vieta)

Vertinimas

pirminis
patikslintas

Paskutinio vertinimo protokolo, kuris tikslinamas, data ir Nr.

I. DUOMENYS APIE PARAIŠKĄ

1.1	Paraiškos registracijos data ir numeris	2019-04-12, Nr. 9-6781
1.2	Pareiškėjas	SIA Novartis Baltic Lietuvos filialas
1.3	Vaistinio preparato gamintojas	Novartis Europharm Limited

II. DUOMENYS APIE VAISTINĮ PREPARATĄ

2.1	Vaistinio preparato bendrinis pavadinimas	Dabrafenibum	
2.2	Vaistinio preparato ATC kodas	L01XE23	
2.3	Vaistinio preparato pavadinimas	Tafinlar	
2.4	Vaistinio preparato forma	Vaistinio preparato stiprumas	Vaistinio preparato dozuočių skaičius pakuotėje
2.4.1	Kietosios kapsulės	75 mg	120
2.4.2			
2.4.3			

2.1	Vaistinio preparato bendrinis pavadinimas	Trametinibum	
2.2	Vaistinio preparato ATC kodas	L01XE25	
2.3	Vaistinio preparato pavadinimas	Mekinist	
2.4	Vaistinio preparato forma	Vaistinio preparato stiprumas	Vaistinio preparato dozuočių skaičius pakuotėje
2.4.1	Kietosios kapsulės	2 mg	30
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	Papildomi apribojimai ir sąlygos	
3.3.1	Odos piktybinė melanoma	C43	Odos piktybinė melanoma	
3.3.2				
3.3.3				

*Duomenys pagal paraišką įrašyti vaistinių preparatų 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	Melanomos adjuvantinis gydymas (C43). Trametinibas derinyje su dabrafenibu skirtas suaugusių pacientų, kuriems diagnozuota III stadijos melanoma su BRAF V600 mutacija, adjuvantiniam gydymui po visiškos rezekcijos (C43).
6.2	Gydymo rezultatų pagrindumas ir šaltiniai	<p>Farmakoekonominė analizė atlikta remiantis randomizuotu III fazės klinikiu tyrimu COMBI-AD.</p> <p>Išgyvenamumas be ligos recidyvo (IBLR). Pirminės duomenų analizės metu 2017 m. birželio 30 d. stebėjimo trukmės mediana buvo 2,8 metų. Gydymas trametinibo ir dabrafenibo kombinacija lyginant su placebo buvo susijęs su reikšmingu IBLR medianos pagerėjimu ir ligos recidyvo ar mirties rizikos sumažėjimu 53 proc. (RS 0,47 [95 proc. PI 0,39 – 0,58]; $p < 0,001$ log-rank testas).</p> <p>Antros analizės metu, kuriai duomenys surinkti 2018 m. balandžio 30 d., pacientų stebėjimo mediana dabrafenibo ir trametinibo grupėje siekė 44 mėn., o placebo grupėje - 42 mėn. Po 4 metų dabrafenibo ir trametinibo grupėje lyginant su placebo grupe IBLR įvykio rizika išliko reikšmingai mažesnė 51 proc. (RS 0,49 [95 proc. PI 0,40 - 0,59]). Analizės metu IBLR mediana gydytiems dabrafenibu ir trametinibu dar nebuvo pasiekta (95 proc. PI, 46,9 mėn. – NA), o placebo grupėje mediana siekė – 16,6 mėn. (95 proc. PI, 12,7 mėn. – 22,1 mėn.).</p> <p>Po 3-jų ir 4-ių metų pacientų procentas be IBLR įvykių dabrafenibo ir trametinibo grupėje buvo atitinkamai 59 proc. (95 proc. PI, 55 - 64 proc.) ir 54 proc. (95 proc. PI, 49 - 59 proc.), o placebo grupėje 40 proc. (95 proc. PI, 35 - 45 proc.) ir 38 proc. (95 proc. PI, 34 - 44 proc.). Atnaujinus duomenis 2018 m. balandžio 30 d. pastebėta, kad po 3-jų metų mažai IBLR įvykių buvo registruota abiejose grupėse.</p> <p>Išgyvenamumas be atokiųjų metastazių (IBAM). Papildomos stebėsenos analizėje, gydytiems dabrafenibu ir trametinibu, atokios metastazės registruotos žymiai rečiau nei placebo grupėje, rizikos santykis - 0,53 (95 proc. PI 0,42-0,67), $p < 0,001$. Po 4-ių metų IBAM mediana nė vienoje grupėje dar nebuvo pasiekta, išgyvenamumo be atokiųjų metastazių tikimybė dabrafenibo ir trametinibo grupėje buvo didesnė - 67 proc. (95 proc. PI 62-72 proc.), nei placebo - 56 proc. (95 proc. PI 51-62 proc.).</p> <p>Laikas be ligos recidyvo (LBLR). Laikas be ligos recidyvo (LBLR), vertintas kaip laikas nuo randomizacijos iki lokalaus ar atokaus ligos recidyvo, cenzūruojant pacientus pagal mirties priežastį, kitą nei melanoma ar gydymo sukelti nepageidaujami poveikiai. Gydytiems dabrafenibu ir trametinibu lyginant su placebo, laiko be ligos recidyvo rezultatas buvo geresnis – rizikos santykis 0,47 (95 proc. PI 0,39 – 0,57), $p < 0,001$. LBLR mediana placebo grupėje siekė 16,6 mėn., o dabrafenibo ir trametinibo grupėje mediana dar buvo nepasiekta.</p> <p>Bendras išgyvenamumas (BI). Pagal COMBI-AD tyrimo protokolą, vertinant po 3-ų metų (stebėjimo mediana 2,8 metų) daugiau pacientų išgyveno dabrafenibo ir trametinibo grupėje lyginant su placebo</p>

		<p>grupe: 86 proc. ir 77 proc. atitinkamai. BI rizikos santykis buvo 0,57 ([95 proc. PI 0,42-0,79]; $p=0,0006$ pagal dvipusį stratifikuotą Log-rank testą), tačiau šis rezultatas nesiekė pirminei tarpinei analizei paskaičiuotos statistiškai reikšmingos ribos, $p=0,000019$</p> <p>Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė. Su sveikata susijusios gyvenimo kokybės įvertinimui naudotas EuroQol-5D (EQ-5D-3L) klausimynas ir vizualinė analoginė skalė (VAS), Ligos recidyvas abiejose gydymo grupėse buvo susijęs su reikšmingu gyvenimo kokybės pablogėjimu. VAS rodmuo ligos recidyvo metu statistiškai reikšmingai sumažėjo abiejose gydymo grupėse (vidutinis skirtumas [prieš ir po recidyvo]: dabrafenibo ir trametinibo grupėje (-6,02, $p=0,003$), placebo grupėje (-6,84, $P<0,001$). Statistiškai reikšmingas naudingumo balų sumažėjimas po ligos recidyvo taip pat stebėtas abejose tyrimo grupėse: dabrafenibo ir trametinibo (-0,0626, $P<0,001$); placebo (-0,0748; $P<0,001$).</p> <p>Nepageidaujami poveikiai, pasireiškę dažniau nei 10 proc. kombinuoto gydymo grupėje, buvo karščiavimas (bet kokio laipsnio - 63 proc.; 3 ar 4 laipsnio - 5 proc.), nuovargis (bet kokio laipsnio - 47 proc.; 3 ar 4 laipsnio - 4 proc.) ir pykinimas (bet kokio laipsnio - 40 proc.; 3 ar 4 laipsnio < 1 proc.). (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 type="checkbox"/></p> <p>Kaštų efektyvumas <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Kaštų naudingumas <input type="checkbox"/></p> <p>Kadangi yra lyginamos dvi adjuvantinio gydymo alternatyvos aukštos rizikos BRAF V600 mutacijai teigiamiems melanoma sergantiems pacientams, kuriems atlikta chirurginė naviko šalinimo operacija – adjuvantinis gydymas ir stebėjimo taktika ir jų rezultatai yra nevienodi pasirinkta kaštų efektyvumo ir kaštų naudingumo analizė</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>
6.3.2	Pasirinktos lyginamosios alternatyvos	<p>Analizėje lyginamos dvi adjuvantinio gydymo alternatyvos aukštos rizikos BRAF V600 mutacijai teigiamiems melanoma sergantiems pacientams, kuriems atlikta chirurginė naviko šalinimo operacija:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Adjuvantinis kombinuotas gydymas trametinibu ir dabrafenibu (siūloma alternatyva) 2. Stebėjimas ir laukimas (esama klinikinė praktika Lietuvoje) <p>Farmakoekonominė analizė remiasi COMBI-AD klinikinio tyrimo metu pasiektais terapinio efektyvumo (klinikinis veiksmingumas) rezultatais – QALY ir bendras išgyvenamumas. Analizėje COMBI-AD tyrimo placebo grupės efektyvumo rodikliai yra prilyginti klinikinio stebėjimo ir laukimo grupės rezultatams (nes nėra aktyvaus gydymo alternatyvos).</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>
6.3.3	Pasirinktų alternatyvų gydymo dozė, paslaugos, trukmė ir kainos	<p>Farmakoekonominėje analizėje išskiriamas paslaugų poreikis esant adjuvantiniam gydymui ir paslaugų apimtys ligai toliau progresuojant. Esant adjuvantiniam gydymui paslaugų apimtys (ir kaštai) padidėja pradiniu laikotarpiu, kadangi būtina suteikti paslaugas skiriant ir administruojant pacientus (1-12 mėn), toliau analizėje paslaugų apimtys iš esmės nesiskiria tol kol liga neprogresuoja. Vaistų kainos analizėje paimtos iš kompensuojamųjų vaistų kainyno arba gamintojo deklaruotą kainą, kai vaistas nėra</p>

		<p>kompensuojamas. Analizėje taikomos Dabrafenibo ir Trametinimo kainos kombinuotam melanomos gydymui pagal gamintojo deklaruotą kainą Lietuvai. _____ (Nurodyti argumentus)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="width: 20%; text-align: center;">Tinkamai</th> <th style="width: 20%; text-align: center;">Netinkamai</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pakankamas 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 checked="" 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	Pakankamas 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Kiti kaštai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pacientų skaičius	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Tinkamai	Netinkamai																					
Pakankamas 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 checked="" 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	<p>Farmakoekonominėje analizėje teigiama, jog adjuvantinio kombinuoto gydymo Dabrafenib + Trametinib efektyvumas yra didesnis nei vien tik stebėjimo. Analizėje teigiama, kad pacientai laimi 4,51 (arba 2,03 taikant 5 proc. metinę diskonto norma) papildomus gyvenimo metus, o vertinant QALY pacientai papildomai laimi 3,67 (arba 1,75 taikant 5 proc. metinę diskonto norma) papildomus QALY. Kombinuoto gydymo tiek išgyvenamumo, tiek QALY nauda gaunama dėl ligos progresavimo dažnio pokyčių. Kadangi tyrime COMBI-AD, kuriuo ir remiasi analizė, gauti rezultatai nebuvo statistiškai patikimi, abejotina, ar galima laikyti patikimais išvestinius duomenis. (Pasirinktas vertinimo rodiklis, jo atitiktis terapijos tikslams)</p> <p style="text-align: center;">Tinkamai <input type="checkbox"/> Netinkamai <input checked="" type="checkbox"/></p>																					
6.5	Kaštai	<p>Lyginant kombinuoto adjuvantinio gydymo Dabrafenibas + Trametinibas kaštus su klinikinio stebėjimo kaštais pagrindinis komponentas, abejoms alternatyvoms yra medikamentiniam gydymui ir vaistų administravimui patiriamos išlaidos, įvertinti Neįvertinti</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tbody> <tr> <td style="width: 60%;">Medikamentinio gydymo</td> <td style="width: 20%; text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="width: 20%; text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Nemedikamentinio gydymo</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Nemedicininiai kaštai</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table> <p>Patiriami kaštų vertinami: (Nurodyti argumentus)</p> <p style="text-align: center;">Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>	Medikamentinio gydymo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nemedikamentinio gydymo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nemedicininiai kaštai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												
Medikamentinio gydymo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
Nemedikamentinio gydymo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
Nemedicininiai kaštai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
6.6	Gydymo rezultatų ir kaštų ryšys (ar įvertinami visi kaštai gydymo rezultatams pasiekti)	<p>Analizėje įvertinti visi kaštai reikalingi tiek gydant Dabrafenib+Trametinib adjuvaniniu gydymu, tiek ir taikant klinikinį paciento stebėjimą.</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <p style="text-align: center;">Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>																					
6.7	Analizės pakartojamumas	<p>Analizė yra pakartojama, duomenų šaltiniai patikrinami.</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <p style="text-align: center;">Galimas <input checked="" type="checkbox"/> Negalimas <input type="checkbox"/></p>																					
6.8	Analizės tinkamumas vertinti	<p>Analizė tinkama vertinti (Nurodyti argumentus)</p> <p style="text-align: center;">Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>																					
6.9	Analizės rezultatai	<p>Taikant kombinuotą adjuvantinį Dabrafenibas + Trametinibas gydymą, prailginamas bendrasis išgyvenamumas 2,03 metais, o kokybiško gyvenimo trukmė (QALY) 1,75 metais (taikant 5 proc. metinę diskonto normą), tuo pačiu ši gydymo alternatyva padidina ir gydymo kaštus 23743,39EUR. Atlikta farmakoekonominė analizė parodė, kad inkrementinis kaštų efektyvumo rodiklis (ICER) yra 11671,94EUR vieneriems papildomiems gyvenimo metams laimėti, o inkrementinio kaštų naudingumo rodiklis (ICER) yra 13579,54EUR vieneriems papildomiems kokybiškiems gyvenimo metams (QALY) laimėti _____</p>																					

6.10	Analizės rezultatų vertinimas ir išvada	<p>Kadangi tyrime COMBI-AD, kuriuo ir remiasi analizė, gauti rezultatai nebuvo statistiškai patikimi, abejotina, ar galima laikyti patikimais duomenis apie papildomus gyvenimo metus ir QALY kurie yra gaunami taikant adjuvantinį gydymą. SMC ir NICE agentūros sutinka, kad tikėtina, kad adjuvantinis gydymas gali suteikti papildomų gyvenimo metų, tačiau analizėje tai nėra niekaip pagrindžiama.</p> <p>Laikytina, kad nėra įrodyta didesnė farmakoekonominė nauda.</p> <hr/> <p>(Analizės rezultato / rodiklio kokybinis vertinimas ir palyginimas su ribinėmis vertėmis)</p>
------	---	--

- Įrodyta didesnė farmakoekonominė nauda negu alternatyvaus gydymo (nesant alternatyvaus gydymo – lyginant su gydymo netaikymu) ir farmakoekonominė analizė neturi trūkumų arba turi neesminius trūkumus – 4,5 balo;
- farmakoekonominė nauda panaši kaip ir alternatyvaus gydymo (nesant alternatyvaus gydymo – lyginant su gydymo netaikymu) ir farmakoekonominė analizė turi neesminius trūkumus – 3 balai;
- neįrodyta didesnė ar panaši farmakoekonominė nauda ir farmakoekonominė 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	SMC	Rekomenduojamas, taikant konfidencialias nuolaidas, 2019-02-11
7.1.2	NICE	Rekomenduojamas, taikant konfidencialias nuolaidas, 2018-10-17
7.1.3		

VIII. FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO IŠVADA

Farmakoekonominė vertė balais – 3,5 balo

Komentaras

Rekomenduojama mažinti kainas, tikslinti farmakoekonominę analizę.

(pareigos)

(parašas)

(vardas, pavardė)