

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

2020-05-12

(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	2020-01-15 Nr.(23.1) 2R-62
1.2	Pareiškėjas	UAB „Servier Pharma“
1.3	Vaistinio preparato gamintojas	Les Laboratoires Servier

II. DUOMENYS APIE VAISTINĮ PREPARATĄ

2.1	Vaistinio preparato bendrinis pavadinimas	Trifluridinas/Tipiracilas	
2.2	Vaistinio preparato ATC kodas	L01BC59	
2.3	Vaistinio preparato pavadinimas	Lonsurf	
2.4	Vaistinio preparato forma	Vaistinio preparato stiprumas	Vaistinio preparato dozuočių skaičius pakuotėje
2.4.1	plėvele dengtos tabletės	15 mg/6,14	N60
2.4.2	plėvele dengtos tabletės	20 mg/8,19	N60
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	Lonsurf skirtas gydyti monoterapija suaugusiems pacientams, sergantiems metastazavusiu skrandžio vėžiu, įskaitant gastroezofaginės jungties adenokarcinomą, kurie prieš tai buvo gydyti mažiausiai dviem sisteminio gydymo režimais, skirtais progresavusiai ligai.	C16 Skrandžio piktybinis navikas	Lonsurf skirtas gydyti monoterapija suaugusiems pacientams, sergantiems metastazavusiu skrandžio vėžiu, įskaitant gastroezofaginės jungties adenokarcinomą, kurie prieš tai buvo gydyti mažiausiai dviem sisteminio gydymo režimais, skirtais progresavusiai ligai.

*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	Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (C34)
6.2	Gydymo rezultatų pagrindumas ir šaltiniai	<p>TAGS TAGS tai daugiacentris, randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas, 3 fazės klinikinis tyrimas. Tyrimo tikslas buvo palyginti trifluridino/tipiracilo ir optimalios palaikomosios terapijos (toliau OPT) efektyvumą ir saugumą su placebo ir OPT gydant pacientus, kuriems diagnozuotas metastazavęs skrandžio vėžys. Įtraukti į tyrimą pacientai buvo randomizuoti į dvi grupes santykiu 2:1. Pirmajai grupei buvo skirtas trifluridinas/tipiracilas ir OPT (tiriamoji grupė), o antrajai grupei placebo ir OPT (kontrolinė grupė). Randomizacija buvo stratifikuota remiantis regionu (Japonija; likęs pasaulis), ECOG skalės rezultatu (0; 1), buvęs gydymas ramucirumabu (taip; ne).</p> <p>Pacientų gydymas buvo suskirstytas 28d. ciklais. 1-5 bei 8-12 ciklo dienas pacientams buvo skiriamas trifluridinas/tipiracilas 35 mg/m² du kartus dienoje kartu su OPT arba placebo du kartus dienoje su OPT. Gydymas buvo tęsiamas iki ligos progreso arba netoleruojamo toksiškumo arba paciento pasitraukimo iš klinikinio tyrimo.</p> <p>Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (BI). BI apibrėžtas kaip laikas nuo randomizacijos iki mirties</p> <p>Antrinės vertinamosios baigtys: Išgyvenamumas be ligos progreso (IBLP), Objektyvus atsakas (apibrėžtas kaip visiškas atsakas arba dalinis atsakas pagal RECIST 1.1, vertinti pacientai tik su išmatuojama liga remiantis pradiniais duomenimis), ligos kontrolė (apibrėžta kaip visiškas atsakas, dalinis atsakas arba stabili liga pasiekta pagal RECIST 1.1, vertinti tik pacientai su išmatuojama liga remiantis pradiniais duomenimis), Laikas iki kol būklė pagal ECOG pablogės iki 2 balų arba daugiau.</p> <p>Rezultatai: Į klinikinį tyrimą įtraukti 507 pacientai. 337 (gydymą gavo 335 pacientai) pacientai pateko į tiriamąją grupę, o 170 (gydymą gavo 168 pacientai) į kontrolinę grupę. Pagrindinė gydymo nutraukimo priežastis abejuose grupėse buvo ligos progresas (246 atvejai tiriamojoje ir 145 atvejai kontrolinėje grupėje).</p> <p>Pagrindinė vertinamoji baigtis: BI buvo vertintas įvykus 384 mirtims abejuose tyrimų grupėse (244 (72proc.) pacientai mirė tiriamojoje grupėje ir 140 (82proc.) pacientų mirė kontrolinėje grupėje). Mirties rizika buvo statistiškai reikšmingai mažesnė tiriamojoje grupėje nei kontrolinėje grupėje, HR 0,69, 95proc. PI 0,56–0,85, viapusė p=0,0003. Bendrojo išgyvenamumo mediana tiriamojoje grupėje 5,7 mėn. (95proc. PI: 4,8-6,2), kontrolinėje grupėje 3,6 mėn. (95proc. PI 3,1-4,1).</p> <p>Antrinės vertinamosios baigtys: Išgyvenamumas be ligos progreso (IBLP) buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis tiriamojoje grupėje nei kontrolinėje grupėje, HR 0,57, 95proc. PI 0,47–0,70, dvipusė</p>

		<p>p<0,0001. IBLP mediana tiriamojoje grupėje buvo 2,0 mėn. (95proc. PI 1,9-2,3), o kontrolinėje 1,8 mėn. (95proc. PI 1,7-1,9). Objektyvus atsakas (apibrėžtas kaip visiškas atsakas arba dalinis atsakas pasiektas pagal RECIST 1.1, vertinti pacientai tik su išmatuojama liga remiantis pradiniais duomenimis), buvo užfiksuotas 13 pacientų tiriamojoje grupėje (4proc.) ir 3 (2proc.) pacientams kontrolinėje grupėje, skirtumas statistiškai nereikšmingas. Ligos kontrolė (apibrėžta kaip visiškas atsakas, dalinis atsakas arba stabili liga pasiekta pagal RECIST 1.1, vertinti tik pacientai su išmatuojama liga remiantis pradiniais duomenimis), buvo pasiekta 128 (44proc.) pacientui tiriamojoje grupėje, ir 21 (14proc.), pacientui kontrolinėje grupėje, skirtumas statistiškai reikšmingas, p<0,0001. Laikas iki kol būklė pagal ECOG pablogės iki 2 balų arba daugiau buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis tiriamojoje grupėje 4,3 mėn. (95proc. PI 3,7–4,7), nei kontrolinėje grupėje 2,3 mėn. (95proc. PI 2,0-2,8), HR 0,69 (95proc. PI 0,56-0,85), p=0.00053. Gyvenimo kokybė buvo įvertinta remiantis EORTC QLQ-C30 klausimynu ir jo skrandžio vėžiui skirtu moduliu QLQ-STO22. Remiantis minimu klausimynu, buvo vertintas laikas iki gyvenimo kokybės pablogėjimo ≥5 balais. Tiriamojoje grupėje laiko mediana iki ≥ 5 balais pablogėjusios būklės buvo 2,6 mėn. (95proc. PI 2,3-3,3), o kontrolinėje grupėje 2,3 mėn. (95 proc. PI 1,4-nepasiekta), skirtumas statistiškai reikšmingai nesiskyrė p=0.235 (Gyvenimo kokybės duomenys iš EPAR, pareiškėjo paraiškoje nepateikti).</p> <p>(Nurodyti argumentus) 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"/> Kaštų efektyvumas <input checked="" type="checkbox"/> Kaštų naudingumas <input type="checkbox"/></p> <p>Modelis remiasi trijų sveikatos būklių (iki progresavimo, po progresavimo, mirtis) išskaidyto išgyvenamumo (angl. partitioned-survival) [pagal plotą po kreive] modeliu, kuris buvo sukurtas Microsoft Excel® bazėje ir yra tipiškas paskutinėms vėžio stadijoms (6 paveikslas). Modelį sudaro trys būklės: „be ligos progresavimo“, „progresavusi liga“ ir „mirtis“. Pacientų perėjimo tarp būklių tikimybė apskaičiuota ekstrapoliuojant iš PFS ir BI kreivių, kurios atitinka klinikinio tyrimo duomenis. Progresavimas yra negrįžtamas, todėl pacientai po ligos progresavimo negali grįžti į būklę „be ligos progresavimo“. Į būklę „mirtis“ pacientai gali pereiti iš bet kurios kitos būklės tiesiogiai. Modelio ciklo trukmė yra 7 dienos, kad būtų tiksliai apskaičiuotas išgyvenamumas. Analizės laiko perspektyva yra 10 metų. toks laikotarpis yra pakankamas įvertinti metastazavusiu skrandžio vėžiu sergančių pacientų gydymo trečios eilės terapijos efektyvumą Efektyvumui (QALY) ir kaštams taikomas 5% diskontavimo koeficientas.</p> <p>(Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>
6.3.2	Pasirinktos lyginamosios alternatyvos	<p>Gydymas trifluridinu/tipiracilu lyginamas su optimalia palaikomąja terapija (OPT).</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p>

		Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/>	Netinkamai <input type="checkbox"/>																					
6.3.3	Pasirinktų alternatyvų gydymo dozė, paslaugos, trukmė ir kainos	<p>Pagal registruotą indikaciją vaistinio preparato Lonsurf dozė nustatoma remiantis kūno paviršiaus ploto skaičiavimais. Analizėje atliktiems skaičiavimams naudotos klinikiniame tyrime TAGS nustatytų pacientų charakteristikų duomenys.</p> <p>OPT susijusi su ligos simptomų malšinimu ir su sveikata susijusios gyvenimo kokybės palaikymu be bandymo pakeisti ligos eigą. Todėl analizėje OPT kaštai susidaro tik dėl sveikatos būklei būdingo resursų vartojimo.</p> <p>Vaistinis preparatas Lonsurf skirtas ambulatoriniam vartojimui, todėl įtrūkta preparato pirmo paskyrimo kaina (onkologo chemoterapeuto konsultacijos kaina).</p> <p>Analizės laiko perspektyva yra 10 metų. toks laikotarpis yra pakankamas įvertinti metastazavusiu skrandžio vėžiu sergančių pacientų gydymo trečios eilės terapijos efektyvumą.</p> <p>Lonsurf kaina nustatyta pagal aktualią VLK vaistų kainyno redakciją, GPP aktyvaus gydymo kaina yra lygi 0.</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <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 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	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 checked="" 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 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>Gyvenimo kokybės koeficientams apskaičiuoti naudoti klinikinio tyrimo TAGS metu surinkti su sveikata susijusios gyvenimo kokybės vertinimo klausimynų duomenys, skaičiavimui taikytas Kontodimopoulos algoritmas.</p> <p>Pareiškėjo atliktą analizę rodo, kad Lonsurf yra efektyvesnis už GPP, dėl ko laimima 0,183 papildomų gyvenimo metų ir 0,119 papildomų kokybiško gyvenimo metų.</p> <p style="text-align: center;">(Pasirinktas vertinimo rodiklis, jo atitiktis terapijos tikslams)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>																						
6.5	Kaštai	<p>Į analizę buvo įtrauktos vaistų kainos, bei vaistų skyrimo, nepageidaujimų reakcijų valdymo, tolesnės terapijos bei stebėjimo kaštai.</p> <p>Gyvenimo pabaigos ir socialiniai kaštai nebuvo vertinami.</p> <p>Vaistų kainos nustatytos remiantis aktualia VLK vaistų kainyno redakcija. Įtrauktų paslaugų kainos nustatytos remiantis VLK skelbiamomis bazinėmis kainomis.</p> <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 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 checked="" type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table> <p>Patiriami kaštų vertinami:</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>			Įvertinti	Neįvertinti	Medikamentinio gydymo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nemedikamentinio gydymo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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)	<p>Pareiškėjo atliktoje analizėje nustatyta, kad gydant Lonsurf lyginant su OPT papildomai sukuriama 0,119 kokybiško gyvenimo metų už papildomus 6.861 EUR.</p> <p>Pagrindinio atvejo ICER Lonsurf vs OPT yra 57 891 EUR už papildomą 1 QALY.</p>																						

		<p>Pareiškėjas atliko vienpusę jautrumo analizę, kad įvertintų analizės rezultatų jautrumą atskiriems parametrams. Tornado diagrama rodo, kad įvairių parametru įtaka yra labai maža. Lonsurf kaštų efektyvumas labiausiai jautrus Lonsurf gydymo laikotarpio pagal Kaplan-Meier kreivę duomenims. Tai paaiškinama tuo, kad inkrementiniai Lonsurf kaštai labai priklauso nuo gydymo trukmės.</p> <p>(Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>
6.7	Analizės pakartojamumas	<p>Analizė pakartojama.</p> <p>(Nurodyti argumentus) Galimas <input checked="" type="checkbox"/> Negalimas <input type="checkbox"/></p>
6.8	Analizės tinkamumas vertinti	<p>Analizė tinkama vertinti.</p> <p>(Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>
6.9	Analizės rezultatai	<p>Pagrindinio atvejo ICER Lonsurf vs OPT yra 57 891 EUR už papildomą 1 QALY.</p>
6.10	Analizės rezultatų vertinimas ir išvada	<p>Laikytina, kad neįrodyta didesnė ar panaši farmakoeconomė nauda. (Analizės rezultato / rodiklio kokybinis vertinimas ir palyginimas su ribinėmis vertėmis)</p>

- Įrodyta didesnė farmakoeconomė nauda negu alternatyvaus gydymo (nesant alternatyvaus gydymo – lyginant su gydymo netaikymu) ir farmakoeconomė analizė neturi trūkumų arba turi neesminius trūkumus – 4,5 balo;
- farmakoeconomė nauda panaši kaip ir alternatyvaus gydymo (nesant alternatyvaus gydymo – lyginant su gydymo netaikymu) ir farmakoeconomė analizė turi neesminius trūkumus – 3 balai;
- neįrodyta didesnė ar panaši farmakoeconomė nauda ir farmakoeconomė 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		
7.1.2		
7.1.3		

VIII. FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO IŠVADA

Farmakoeconomė vertė balais: Lonsurf 15 mg/6,14 mg plėvele dengtos tabletės N60 **3,5 balai**, Lonsurf 20 mg/8,19 mg plėvele dengtos tabletės N60 **4,5 balai**

Komentaras

--

(pareigos)

(parašas)

(vardas, pavardė)