

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

2017-01-17
(data)

Vilnius
(sudarymo vieta)

Vertinimas

pirminis
patikslintas

2016-07-28; Nr. (1.2.10.3-253)BR-2636; 2015-05-14; Nr. (1.2.10.3-253)BR-2202
Paskutinio vertinimo protokolo, kuris tikslinamas, data ir Nr.

I. DUOMENYS APIE PARAIŠKĄ

1.1	Paraiškos registracijos data ir numeris	2015-02-02 Nr. 9-3404
1.2	Pareiškėjas	Novartis Pharma Services Ic. Atstovybė Lietuvoje
1.3	Vaistinio preparato gamintojas	Novartis Pharma GmbH

II. DUOMENYS APIE VAISTINĮ PREPARATĄ

2.1	Vaistinio preparato bendrinis pavadinimas	Lapatinibum	
2.2	Vaistinio preparato ATC kodas	L01XE07	
2.3	Vaistinio preparato pavadinimas	Tyverb	
2.4	Vaistinio preparato forma	Vaistinio preparato stiprumas	Vaistinio preparato dozuočių skaičius pakuotėje
2.4.1	Plėvele dengtos tabletės	250 mg	N70

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	Krūties vėžys	C50	Krūties vėžys	Suaugusių pacienčių, kurioms diagnozuotas krūties vėžys, kurio ląstelėse nustatyta padidėjusi HER2 (ErbB2) ekspresija, gydymas Tyverb kartu su kapecitabinu lignonėms, sergančioms pažengusiu ar metastazavusiu vėžiu, kuris progresuoja po ankstesnio gydymo antraciklinais ir taksanais ir, esant metastazėms, po gydymo trastuzumabu

*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	Krūties vėžys, su skyrimo sąlyga „Suaugusių pacienčių, kurioms diagnozuotas krūties vėžys, kurio ląstelėse nustatyta padidėjusi HER2 (ErbB2) ekspresija, gydymas Tyverb kartu su capecitabinu lignonėms, sergančioms pažengusiu ar metastazavusiu vėžiu, kuris progresuoja po ankstesnio gydymo antraciklinais ir taksanais ir, esant metastazėms, po gydymo trastuzumabu“
6.2	Gydymo rezultatų pagrįstumas ir šaltiniai	<p>Analizė pagrįsta trimis randoGeyer (2007). Lapatinibum derinio su Capecitabinum veiksmingumas ir saugumas buvo tiriamas atliekant atsitiktinių imčių III fazės tyrimą, kuriame dalyvavo krūties vėžiu sergančios lignonės, kurių bendra būklė buvo gera. Tyrime dalyvavusios pacientės sirgo lokaliai pažengusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu, auglių ląstelėse nustatyta padidėjusi HER2 ekspresija, auglys progresavo po anksčiau taikyto gydymo taksanais, antraciklinais ir Trastuzumabum. 324 pacientės atsitiktinai buvo suskirstytos į dvi grupes – vienos grupės pacientės buvo gydomos Lapatinibum po 1250 mg vieną kartą per parą (nepatraukiamai) kartu su Capecitabinum (2000 mg/m² per parą 1–14 dienomis kas 21 dieną), kitos grupės pacientės buvo gydomos vien Capecitabinum (2000 mg/m² per parą 1–14 dienomis kas 21 dieną). Pirminė vertinamoji baigtis buvo laikas iki ligos progresavimo, nustatytas nepriklausomų vertintojų. Tyrimas buvo sustabdytas, remiantis patikslinta tarpine analize, kuri parodė laiko iki ligos progresavimo pagerėjimą (51 proc. sumažėjo ligos progresavimo rizika) pacientėms, kurios vartojo Lapatinibum kartu su Capecitabinum. Vidutinis laikas iki ligos progresavimo Lapatinibum+Capecitabinum grupėje buvo 8,4 mėnesiai ir Capecitabinum grupėje – tik 4,4 mėnesiai (p<0,0001). Lapatinibum+Capecitabinum grupėje bendras išgyvenamumas buvo 76,5 savaitės, Capecitabinum grupėje – tik 65,9 savaitės. Vaistų deriniu gydytoje lignonių grupėje 4 (2 proc.) atvejais liga progresavo centrinėje nervų sistemoje, o vien Capecitabinum gydytų lignonių grupėje tokių atvejų buvo 13 (proc.) (p = 0,0445). Šie rezultatai buvo pasiekti be reikšmingo toksiškumo ir šalutinių kardiologinių simptomų padidėjimo.</p> <p>Cameron (2008). Geyer (2007) tyrimo pratęsimas ir patikslinti rezultatai. 399 pacientės atsitiktinai buvo suskirstytos į dvi grupes – vienos grupės pacientės buvo gydomos Lapatinibum po 1250 mg vieną kartą per parą (nepatraukiamai) kartu su Capecitabinum (2000 mg/m² per parą 1–14 dienomis kas 21 dieną), kitos grupės pacientės buvo gydomos vien Capecitabinum (2000 mg/m² per parą 1–14 dienomis kas 21 dieną). Pirminė vertinamoji baigtis - laikas iki ligos progresavimo, nustatytas nepriklausomų vertintojų. Laiko iki progresavimo rizikos santykis (RS) - 0,57; p<0,001 (gydant su Lapatinibum vidutinis laikas iki progresavimo 6,2 mėn., gydant tik Capecitabinum – 4,3 mėn.). Padidėjo išgyvenamumo tendencija – RS - 0,78 (p=0,177). Gauta</p>

		<p>statistiškai reikšminga smegenų metastazių prevencija vartojant Lapatinibum kartu su Capecitabinum – atitinkamai - 4 ir 13 atvejai ($p=0,043$).</p> <p>Vidutinis išgyvenamumas ketinimo gydytis (ITT) populiacijoje buvo 75 savaitės gydant Lapatinibum kartu su Capecitabinum ir 64,7 savaitės gydant vien Capecitabinum: RS – 0,87 (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 0,70-1,08; $p>0,206$).</p> <p>Eliminavus papildomai perėjusius pacientus bendrasis išgyvenamumas siekė 75,0 savaitės gydant Lapatinibum+Capecitabinum, o gydant vien Capecitabinum - 56,4 savaitės (RS - 0,78; 95 proc. PI 0,62–0,97; $p<0,023$) (duomenys pateikiami 2 paveiksle). Šiuo atveju vertinant pacientus jų perėjimo į kombinuoto gydymo grupę metu bendrasis išgyvenamumas siekė 75,0 savaites gydant Lapatinibum+Capecitabinum, o gydant vien Capecitabinum - 62,6 savaitės RS - 0,82; 95 proc. PI 0,66 –1,02; $p<0,074$). Be to, šioje analizėje nėra atsižvelgiama į tai, kad dalis perėjusių į kombinuoto gydymo grupę pacientų netrukus mirė.</p> <p>Buvo padaryta išvada, kad Lapatinibum kartu su Capecitabinum yra efektyvus ir saugus gydant lokaliai pažengusį ar metastazavusį krūties vėžį, kai auglių ląstelėse nustatyta padidėjusi HER2 ekspresija, liga progresavo po anksčiau taikyto gydymo taksanais, antraciklinais ir Trastuzumabum.</p> <p>Baselga (2012) CLEOPATRA (WO20698)</p> <p>Šis tyrimas yra daugiacentris, randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas III fazės klinikinis tyrimas, atliktas su 808 pacientėmis, sirgusiomis HER2 (+) rodiklį turinčiu metastazavusiu ar lokaliai pasikartojusiu nerezekuotinu krūties vėžiu.</p> <p>Atsitiktinių imčių būdu pacientėms santykiu 1:1 buvo paskirtas gydymas Trastuzumabum ir Docetaxel deriniu, arba Pertuzumabum, Trastuzumabum ir Docetaxel deriniu.</p> <p>Po vidutinio 19,3 mėnesio stebėjimo pirminė analizė parodė, kad laikas iki ligos progresavimo reikšmingai pailgėjo gydant Pertuzumabum, Trastuzumabum ir Docetaxel lyginant su gydymu vien Trastuzumabum ir Docetaxel ir vidutinis laikas iki ligos progresavimo siekė 18,5 ir 12,4 mėnesio atitinkamose grupėse. Ligos progresavimo ar mirties RS – 0,62 (95 proc. PI 0,51-0,75). Nutraukiant tyrimą mirusios buvo 165 pacientės (43 proc. reikalingo skaičiaus, numatyto bendrojo išgyvenamumo nustatymui). Pertuzumabum grupėje buvo 69 (17 proc.) mirusios pacientės lyginant su 96 (24 proc.) placebo grupėje: RS - 0,64 (95 proc. PI 0,47-0,88; $p=0,005$). Bendras išgyvenamumas buvo įvertintas po 30 mėnesių, ir atitinkamai - 113 (28 proc.) ir 154 (38 proc.) pacientės Pertuzumabum ir placebo grupėse iki to laiko mirė. Padaryta išvada, kad bendrasis išgyvenamumas buvo pailgintas gydant Pertuzumabum, Trastuzumabum ir Docetaxel deriniu lyginant su gydymu vien Trastuzumabum ir Docetaxel: RS – 0,66 (95 proc. PI 0,52-0,84; $p=0,0008$). Kaplan-Meier vertinimu vidutinis išgyvenamumas buvo nepasiektas gydant Pertuzumabum, Trastuzumabum ir Docetaxel bei siekė 37,6 mėnesius pacientėms, kurios gydytos Trastuzumabum ir Docetaxel.</p> <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	Kaštų minimizavimas <input type="checkbox"/> Kaštų efektyvumas <input checked="" type="checkbox"/>

		<p>Kaštų naudingumas <input type="checkbox"/></p> <p>Kadangi analizėje lyginamųjų vaistų efektyvumas nėra vienodas ar labai artimas, taikomas kaštų efektyvumo analizės metodas yra tinkamas</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>																					
6.3.2	Pasirinktos lyginamosios alternatyvos	<p>Palyginimas atliktas su gydymo schemomis, kuriose yra naudojamas Capecitabinum ir Pertuzumabum+Trastuzumabum+Docetaxelum. Pertuzumabas šiuo metu dar nėra įsigijamas centralizuotai, tačiau jau yra priimtas sprendimas šį vaistą įtraukti į centralizuotai perkamų vaistų sąrašą.</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input checked="" type="checkbox"/></p>																					
6.3.3	Pasirinktų alternatyvų gydymo dozė, paslaugos, trukmė ir kainos	<p>Lyginant gydymą Lapatinibu ir Capecitabinu su gydymu vien Capecitabinu, Lapatinibum skirtimas po 1250 mg/d kasdien su Capecitabinum 2000 mg/m² 14 dienų, 7 dienų pertrauka. Capecitabinum monoterapija skirta po 2500 mg/m² 14 d., 7 d. pertrauka. Analizuotas gydymas iki ligos progresavimo, todėl Lapatinibo ir Capecitabino derinio skirta 11 ciklų, ir tai kainavo 15875 EUR vien Capecitabinum-6 ciklai., kurie kainavo 397 EUR.</p> <p>Analizėje prognozuojama Pertuzumabum + Trastuzumabum+Docetaxelum derinio kaina apskaičiuota pagal Pertuzumabum kainą Lenkijoje, bendras gydymo ciklų skaičius iki ligos progresavimo-25 ir gydymo kaina 125151EUR. Analizėje gydymo kainos apskaičiuotos tinkamai ir atitinka esamas kainas.</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>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>Pasirinktas vertinimo rodiklis -papildomi kokybiško gyvenimo metai (QALY) . Kadangi yra gydoma onkologinė liga šis rodiklis yra tinkamas ir iliustruoja vaisto efektyvumą.</p> <p>(Pasirinktas vertinimo rodiklis, jo atitiktis terapijos tikslams)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>																					
6.5	Kaštai	<p>Skiriant gydymą Lapatinibum+Capecitabinum pacientė gauna papildomai 0,857 QALY, skiriant tik Capecitabinum – 0,686 QALY. Gydant Pertuzumabum+Trastuzumabum+Docetaxelum papildomai pacientė gauna iki 0,833 QALY. Gydymas Lapatinibum+Capecitabinum brangesnis už monoterapiją Capecitabinum 15478 eurai. Kokybiškų gyvenimo metų kaina gydant Lapatinibum+Capecitabinum siekia 18523 EUR, lyginant su Capecitabinum monoterapija, suteikiama 0,17 QALY Lyginant su Pertuzumabum+ Trastuzumabum+Docetaxel kaina, gydymo schema Lapatinibum+Capecitabinum pigesnė 109275 eurų.</p> <p>Medikamentinio gydymo <input checked="" type="checkbox"/> Neįvertinti <input type="checkbox"/></p>																					

		Nemedikamentinio gydymo <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Nemedicininiai kaštai <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
		Patiriami kaštų vertinami: (Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/>
6.6	Gydymo rezultatų ir kaštų ryšys (ar įvertinami visi kaštai gydymo rezultatams pasiekti)	Gydymo rezultatai ir patiriamos išlaidos yra įvertintos tinkamai, pagal pasirinktą farmakoekonominės analizės tipą (Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/>
6.7	Analizės pakartojamumas	Analizės yra pakartojama, duomenys ir rezultatai pateikiami korektiškai (Nurodyti argumentus) Galimas <input checked="" type="checkbox"/> Negalimas <input type="checkbox"/>
6.8	Analizės tinkamumas vertinti	Analizė tinkama vertinti paremta randomizuotais dvigubai aklais klinikiniais tyrimais. (Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/>
6.9	Analizės rezultatai	Gydymas <i>Lapatinibum+Capecitabinum</i> suteikia daugiau pilnaverčio gyvenimo metų: skiriant <i>Lapatinibum+ Capecitabinum</i> pacientas gyvena 0,857 QALY, skiriant gydymą <i>Capecitabinum</i> – 0,686 QALY Kokybiškų gyvenimo metų kaina gydant <i>Lapatinibum+Capecitabinum</i> siekia 18523 EUR
6.10	Analizės rezultatų vertinimas ir išvada	Gydymas <i>Lapatinibum</i> ir <i>Capecitabinum</i> deriniu suteikia papildomai 0,17 QALY lyginant su gydymu vien <i>Capecitabinum</i> monoterapija. . Atsižvelgiant į tai, kad gydymas <i>Lapatinibum+Capecitabinum</i> brangesnis už monoterapiją <i>Capecitabinum</i> 15478 eurai, kokybiškų papildomų gyvenimo metų kaina siekia 90514 EUR., todėl farmakoekonominė nauda gali būti vertinama 1,5 balo. Gydymas <i>Pertuzumabum+ Trastuzumabum+Docetaxelum</i> yra gerokai brangesnis, tačiau, mūsų nuomone, dabartinė pareiškėjo prašoma kompensuoti indikacija (Suaugusių pacienčių, kurioms diagnozuotas krūties vėžys, kurio ląstelėse nustatyta padidėjusi HER2 (ErbB2) ekspresija, gydymas Tyverb kartu su kapecitabinu ligojams, sergančioms pažengusiu ar metastazavusiu vėžiu, kuris progresuoja po ankstesnio gydymo antracikliniais ir taksanais ir, esant metastazėms, po gydymo trastuzumabu) neleidžia <i>Lapatinibo</i> ir <i>Kapecitabino</i> kombinacija keisti gydymą <i>Pertuzumabum + Trastuzumabum+Docetaxelum</i> , todėl ji buvo vertinama tik kaip papildoma informacija. (Analizės rezultato / rodiklio kokybinis vertinimas ir palyginimas su ribinėmis vertėmis)

- Įrodyta didesnė farmakoekonominė nauda negu alternatyvaus gydymo (nesant alternatyvaus gydymo – lyginant su gydymu 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 gydymu 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		
7.1.2		
7.1.3		

VIII. FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO IŠVADA

Farmakoekonominė vertė balais – 4,5 balo

Komentaras

1. Siūlytume paklausti gydytojų specialistų, ar gydymas Lapatinibo ir Kapecitabino deriniu gali keisti gydymą Pertuzumabo Trastuzumabo ir Docetakselio deriniu.
2. Prašyti gydytojų specialistų pateikti informaciją, apie tikslią Lapatinibum vietą krūties vėžio gydymo schemose pagal registruotas šio vaisto indikacijas, t.y. kokias dabar taikomas ar artimiausiu metu numatomas taikyti gydymo schemas šis vaistas galėtų keisti.