

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

2017-02-06

(data)

Vilnius  
(sudarymo vieta)

Vertinimas

pirminis   
patikslintas

2016-08-24; Nr. (1.2.10.3-253)BR-2865

Paskutinio vertinimo protokolo, kuris tikslinamas, data ir Nr.

**I. DUOMENYS APIE PARAIŠKĄ**

1.1	Paraiškos registracijos data ir numeris	2016-05-17; 9-12225
1.2	Pareiškėjas	Novartis Pharma Services Inc. atstovybė
1.3	Vaistinio preparato gamintojas	Novartis Pharma GmbH. (Vokietija)

**II. DUOMENYS APIE VAISTINĮ PREPARATĄ**

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	Plėvele dengtos tabletės	0,5 mg	N30
2.4.2	Plėvele dengtos tabletės	2 mg	N30

**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	Neoperuotina ar metastazavusi melanoma su BRAF V600 mutacija	C43 melanoma	

\*Duomenys pagal paraišką įrašyti vaistinį preparatą į kompensavimo sąrašus

## VI. FARMAKOEKONOMINĖS NAUDOS ĮVERTINIMAS BALAIS

(Pildoma kiekvienui 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	melanoma
6.2	Gydymo rezultatų pagrįstumas ir šaltiniai	<p><b>COMBI-d tyrimas.</b> III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas tyrimas. Tyrime lyginamas BRAF inhibitoriaus- dabrafenibo ir MEK inhibitoriaus - trametinibo derinys su dabrafenibu ir placebo, pirmaeilei terapijai pacientams, kurių odos melanoma nerezekuojama (IIIC) ar metastazavusi (IV) ir diagnozuota BRAF V600E / K mutacija. (COMBI-d).</p> <p>II fazės tyrimai parodė, kad dabrafenibo ir trametinibo derinys prailgina pacientų išgyvenamumą lyginant su dabrafenibo monoterapija pacientams su metastazavusia ar lokaliai pažengusia melanoma ir BRAF Val600Lys/Glu mutacija.</p> <p>Šiame tyrime dalyvavo 423 pacientai, sergantys metastazavusia melanoma su BRAF V600E/K mutacija. Pacientai buvo randomizuoti 1:1 santykiu ir gydomi dabrafenibo (150 mg du kartus per parą (BID)) ir trametinibo (2 mg QD) deriniu arba dabrafenibo monoterapija (150 mg BID).</p> <p>Pirminė vertinamoji baigtis – išgyvenamumas iki progresijos. Antrinės vertinamosios baigtis – bendras išgyvenamumas.</p> <p>Gydymas dabrafenibo ir trametinibo deriniu reikšmingai prailgino bendrą išgyvenamumą lyginant su dabrafenibo monoterapija. Atlikus galutinę bendro išgyvenamumo analizę, vidutinis bendro išgyvenamumo laikas buvo 25,1 mėnesių, gydant dabrafenibo ir trametinibo (150/2) deriniu, lyginant su 18,7 mėnesiais, gydant dabrafenibo monoterapija. Gydymas dabrafenibo ir trametinibo (150/2) deriniu 29 proc. statistiškai reikšmingai sumažina mirties santykinę riziką, lyginant su monoterapija dabrafenibu (RS 0,71; 95 proc. PI 0,55-0,92; p=0,0107).</p> <p><b>COMBI-v tyrimas.</b> III fazės, dviejų grupių atviras, randomizuotas tyrimas, kuris palygino dabrafenibo ir trametinibo (150/2) derinio ir vemurafenibo monoterapijos veiksmingumą. Tyrime 704 pacientai buvo randomizuoti 1:1 santykiu į grupes, gaunats dabrafenibo (150 mg du kartus per parą) ir trametinibo (2 mg per parą) derinį arba vemurafenibą (960 mg du kartus per parą).</p> <p>COMBI-v tyrimas buvo pradėtas 2012 m. ir planuojamas baigti iki 2018 m. rugsėjo. Pirminės ir antrinės vertinamosios baigtys buvo orientuotos į veiksmingumą ir saugumą. Pirminė COMBI-v tyrimo vertinamoji baigtis buvo nustatyti dabrafenibo ir trametinibo (150/2) kombinuoto gydymo pranašumą, lyginant su monoterapija vemurafenibu, vertinant bendrą išgyvenamumą pacientams, sergantiems pažengusia ar metastazavusia odos melanoma su BRAF V600E/K mutacija. Antrinės tyrimo COMBI-v vertinamosios baigtys: išgyvenamumas be ligos progresijos.</p> <p>Laikas iki ligos progresavimo buvo apibrėžtas kaip laikas nuo</p>

		<p>randomizacijos iki ligos progresavimo ar mirties dėl bet kokios priežasties.</p> <p>Po vienerių metų bendrasis išgyvenamumas buvo 73 proc. gydant dabrafenibo ir trametinibo (150/2) deriniu ir atitinkamai 64 proc. gydant vemurafenibo monoterapija. Po dvejų metų bendras išgyvenamumas siekė 51 proc. gydant dabrafenibo ir trametinibo (150/2) deriniu ir 38 proc. - vemurafenibo monoterapija. Dabrafenibo ir trametinibo derinys reikšmingai pagerino laiką iki ligos progresavimo lyginant su vemurafenibo monoterapija. Gydytas dabrafenibo ir trametinibo (150/2) deriniu statistiškai reikšmingai sumažina santykinę ligos progresavimo ar mirties riziką, lyginant su vemurafenibo monoterapija (RS 0,61; 95 proc. PI 0,51-0,73; <math>p &lt; 0,001</math>). Vidutinis laikas be ligos progresavimo siekia 12,6 mėnesio gydant dabrafenibo ir trametinibo (150/2) deriniu ir 7,3 mėnesio vemurafenibo monoterapijos grupėje.</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	<p>Kaštų minimizavimas <input type="checkbox"/></p> <p>Kaštų efektyvumas <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Kaštų naudingumas <input type="checkbox"/></p> <p>Analizės rezultatai išreiškiami inkrementiniu kaštų efektyvumo koeficientu (ICER), kuris parodo ryšį tarp papildomai gaunamos naudos ir papildomai atsirandančių sąnaudų.</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>
6.3.2	Pasirinktos lyginamosios alternatyvos	<p>Analizėje palyginamos metastazavusios arba lokaliai išplitusios melanomos su BRAF 600 mutacija gydymas šiomis terapinėmis alternatyvomis – dabrafenibo ir trametinibo (150/2) deriniu ir dabrafenibo ar vemurafenibo monoterapija.</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>Rekomenduojama trametinibo, vartojamo monoterapijai ar derinyje su dabrafenibu, dozė yra 2 mg vieną kartą per parą (QD).</p> <p>Rekomenduojama kartu su trametinibu vartojamo dabrafenibo dozė yra 150 mg du kartus per parą (BID).</p> <p>Rekomenduojama dozė yra 150 mg dabrafenibo (vartojamo monoterapijai ar derinyje su trametinibu) (po dvi 75 mg kapsules) du kartus per parą (lot., bis in die, BID) (atitinka visą 300 mg paros dozę).</p> <p>Rekomenduojama trametinibo, vartojamo kartu su dabrafenibu, dozė yra 2 mg vieną kartą per parą.</p> <p>Rekomenduojama vemurafenibo dozė yra 960 mg (keturios tabletės po 240 mg). Ją reikia gerti du kartus per parą (atitinka bendrą 1920 mg paros dozę).</p> <p>Trametinibo kompensuojamoji kaina išskaičiuota iš gamintojo pateiktos kainos Lietuvai.</p> <p>Dabrafenibo (Tafinlar) ir trametinibo (Mekinist) bazinė kainos paimtos iš Kompensuojamųjų vaistinių preparatų kainyno.</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p>

		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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												
		Pacientų skaičius <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												
6.4	Gydymo rezultatai	<p>COMBI-d tyrime, atlikus galutinę BI analizę, vidutinis BI laikas, gydant dabrafenibo ir trametinibo (150/2) deriniu, buvo 25,1 mėnesių, lyginant su 18,7 mėnesiais, gydant dabrafenibo monoterapija. Gydymas dabrafenibo ir trametinibo (150/2) deriniu statistiškai reikšmingai (29 proc.) sumažina mirties santykinę riziką, lyginant su dabrafenibo monoterapija (RS 0,71; 95 proc. PI 0,55-0,92; p=0,0107).</p> <p>COMBI-v tyrime buvo patvirtinta, kad gydymas dabrafenibo ir trametinibo (150/2) deriniu statistiškai reikšmingai sumažina mirties santykinę riziką 34 proc., lyginant su vemurafenibo monoterapija (RS 0,66; 95 proc. PI 0,53-0,81; p&lt;0,001). Išgyvenamumo mediana buvo 25,6 mėnesiai dabrafenibo ir trametinibo (150/2) grupėje ir 18,0 mėnesių vemurafenibo monoterapijos grupėje.</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>Vaistinio preparato Dabrafenibum 1 metų faktinė gydymo kaina yra apie 67,7 tūkst. Eur, Vemurafenibum – apie 69 tūkst. Eur, Trametinibum su Dabrafenibum – apie 126 tūkst. Eur.</p> <p>Pažymėtina, kad pareiškėjas yra pasirašęs su VLK gydymo prienamumo gerinimo ir rizikos pasidalijimo sutartį dėl vaistinio preparato Dabrafenibo grąžintinos kainos dalies procentas, todėl faktinė gydymo kaina yra mažesnė.</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <table> <thead> <tr> <th></th> <th>Įvertinti</th> <th>Neįvertinti</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Medikamentinio gydymo</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Nemedikamentinio gydymo</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Nemedicininiai kaštai</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><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 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)	<p>Atlikus kaštų efektyvumo analizę, nustatyta, kad vieni papildomi gyvenimo metai (LYG) skiriant dabrafenibo ir trametinibo derinį nerezekuotinos arba metastazavusios melanomos su BRAF V600 mutacija gydymui papildomai kainuoja 92400 – 104400 Eur.</p> <p>Skiriant dabrafenibo ir trametinibo derinį nerezekuotinos arba metastazavusios melanomos su BRAF V600 mutacija gydymui papildomi kaštai už gyvenimo mėnesį yra 7700 – 8700 Eur, o paciento gyvenimas pailginamas daugiau negu pusę metų (7,4 mėn), lyginant su dabar taikomu geriausiu gydymu.</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>													
6.7	Analizės pakartojamumas	<p>Analizė yra pakartojama. Pateikti duomenys korektiški, nurodyti duomenys pagrįsti objektyviais šaltiniais.</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p>													

		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	Gydymas Mekinist pailgina bendrą išgyvenamumą, tačiau jo kompensavimas padidina PSDF biudžeto išlaidas. Atlikus kaštų efektyvumo analizę, nustatyta, kad vieni papildomi gyvenimo metai (LYG) skiriant dabrafenibo ir trametinibo derinį nerezekuotinos arba metastazavusios melanomos su BRAF V600 mutacija gydymui papildomai kainuoja 92400 – 104400 Eur.
6.10	Analizės rezultatų vertinimas ir išvada	Nėra įrodyta didesnė farmakoeconominė nauda, nes gydymas vaistiniu preparatu trametinibu (su dabrafenibu) yra daug brangesnis nei gydymas vien dabrafenibu arba vemurafenibu.  (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	SMC	Rekomenduoja tik pirmajam melanomos gydymui <i>(to first-line treatment)</i>
7.1.2	NICE	Rekomenduoja tik su sąlyga, kad gamintojas teiks nuolaidas <i>(only when the company provides trametinib and dabrafenib with the discounts agreed in the patient access schemes)</i>

## VIII. FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO IŠVADA

Farmakoeconominė vertė balais – 4,5

Komentaras

--