

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

2016-07-21

(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	2016-03-15; Nr. 9-6858
1.2	Pareiškėjas	Novartis Pharma Services Inc. atstovybė Lietuvoje
1.3	Vaistinio preparato gamintojas	Novartis Pharma GmbH. (Vokietija)

II. DUOMENYS APIE VAISTINĮ PREPARATĄ

2.1	Vaistinio preparato bendrinis pavadinimas	Everolimus	
2.2	Vaistinio preparato ATC kodas	L01X E10	
2.3	Vaistinio preparato pavadinimas	Votubia	
2.4	Vaistinio preparato forma	Vaistinio preparato stiprumas	Vaistinio preparato dozuočių skaičius pakuotėje
2.4.1	tabletės	2,5 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	Su tuberozinės sklerozės kompleksu (TSK) susijusi inkstų angiomiolipoma.	Q85.1 Tuberozinė sklerozė	Vaikams ir suaugusiems pacientams, kuriems yra su TSK susijusi inkstų angiomiolipoma ir kuriems padidėjusi komplikacijų rizika (remiantis tokiais veiksniais, kaip auglio dydis arba nustatyta aneurizma arba nustatyti daugybiniai ar abiejų inkstų augliai), tačiau kai pacientų nereikia nedelsiant operuoti

*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	Tuberozinė sklerozė
6.2	Gydymo rezultatų pagrindimas ir šaltiniai	<p>Klinikiniai rezultatai paremti vienu klinikiu tyrimu: Bissler JJ (2013) <i>Everolimus</i> gydant su tuberozine skleroze susijusias angiomiolipomas ar limfangiolejomomas (EXIST-2): multicentrinis, randomizuotas, dvigubai aklas klinikinis placebo kontroliuojamas tyrimas.</p> <p>Šiame klinikiame tyrime buvo vertinamas pacientų su angiomiolipomomis, susijusiomis su TSK, gydymas <i>Everolimus</i> ir placebo.</p> <p><i>Tyrimo metodika.</i></p> <p>Klinikinis tyrimas buvo III fazės, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas, kuriame dalyvavo vyresni negu 18 metų pacientai, kuriems buvo nustatyta mažiausiai viena 3 cm ar didesnė angiomiolipoma ir yra patvirtinta tuberozinės sklerozės diagnozė ar angiomiolipomos yra susiję su sporadinėmis limfangiolejomomatozėmis. Pirminė vertinamoji baigtis tyrime buvo angiomiolipomos atsakas. Angiomiolipomos atsaku buvo laikomas naviko sumažėjimas 50 proc. ir daugiau. Pasiektas naviko dydžio sumažėjimas 50 proc. ir daugiau yra patikimas rodiklis, įrodantis, jog taikomas gydymas yra veiksmingas. Tyrime antrinės vertinamosios baigtys buvo laikas iki angiomiolipomos progresavimo, odos pažeidimų atsako laikas, pacientų su inkstų pažeidimu skaičius, angiogeninių molekulių skaičius.</p> <p>Tyrimo dalyvavo 118 pacientų, kurių vidutinis amžius buvo 31,0 metai; IQR 18,0–61,0, tyrimas vykdytas 11 šalių, 24 klinikiuose centruose, 79 pacientai buvo gydomi <i>Everolimus</i>, 39 gydomi placebo. Surinkus duomenis, buvo tebegydomi 98 pacientai, pagrindinės nutraukimo priežastys buvo ligos progresavimas (9 pacientams) ir pašaliniai reiškiniai: dviems <i>Everolimus</i> gydytiems pacientams ir keturiems placebo gydytiems pacientams. Angiomiolipomos atsako dažnis gydant <i>Everolimus</i> buvo 42 proc. (33/79; 95 proc. PI 31–53 proc.) lyginant su 0 proc. (0/39; 95 proc. PI 0–9 proc.) gydant placebo. Nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas - 42 proc. (95 proc. PI 24–58 proc.; $p < 0,0001$). Vidutinis laikas, iki buvo pasiektas toks angiomiolipomos atsakas, gydant <i>Everolimus</i> buvo vidutiniškai 2,9 mėnesio. Gydymo efektas buvo stabilus ir patikimas visose pacientų grupėse. Po 24 savaičių 55 proc. (39/71) <i>Everolimus</i> gydytų pacientų pasiekė naviko sumažėjimą 50 proc. ir daugiau, lyginant su 0 proc. (0/33) iš gydytų placebo pacientų, ir 80 proc. (57/71) gydytų <i>Everolimus</i> pacientų naviko dydis sumažėjo 30 proc., kai gydant placebo tokių buvo tik 3 proc. (1/33). Šis atsakas į gydymą išliko nuo 10 iki 85 stebėjimo savaitės.</p> <p><i>Everolimus</i> buvo žymiai pranašesnis nei placebo, vertinant</p>

		<p>angiomiolipomos progresavimą (RS 0,08; 95 proc. PI 0,02–0,37, $p < 0,0001$). Angiomiolipomos progresavimas buvo nustatytas trims pacientams, gydytiems <i>Everolimus</i> (4 proc.) ir 8 placebo gydytiems pacientams (21 proc.). Nei vienam pacientui, kuriam buvo klinikinis atsakas, angiomiolipomos neprogresavo visą stebėjimo laikotarpį. Tikimybė, kad liga neprogresuos gydant <i>Everolimus</i> ir placebo atitinkamai buvo nustatyta (95 proc. PI) 98 proc. (89–100 proc.) ir 83 proc. (65–93 proc.) po 6 mėnesių ir 92 proc. (65–98 proc.) ir 25 proc. (1–64 proc.) po 12 mėnesių. Laikas iki ligos progresavimo buvo 11,4 mėn. placebo grupėje ir nebuvo pasiektas gydant <i>Everolimus</i>.</p> <p>Odos pažeidimai buvo nustatyti 114 pacientų tyrimo pradžioje.</p> <p><i>Everolimus</i> buvo statistiškai reikšmingai efektyvesnis gydant odos pažeidimus nei placebo atitinkamai - 26 proc. (20/77; 95 proc. PI 17–37 proc.) ir 0 proc. (0/37; 95 proc. PI 0–10 proc.) ($p = 0,0002$).</p> <p>Baigus stebėjimą odos pažeidimai buvo atsinaujinę 20 pacientų, kuriems jie buvo išnykę gydant <i>Everolimus</i> nuo 10 iki 85 stebėjimo savaitės. Inkstų pažeidimų statistiškai mažiau buvo nustatyta gydant <i>Everolimus</i> nei gydant placebo - atitinkamai 5 proc. (4/79) ir 15 proc. (6/39). Dažniausiai pasitaikė proteinurija (<i>Everolimus</i> 4 proc. (3/79) ir placebo 8 proc. (3/39), padidėjęs kreatinino kiekis (<i>Everolimus</i> 1 proc. (1/79) ir placebo 8 proc. (3/39) bei praeinantis ūmus inkstų nepakankamumas (<i>Everolimus</i> 2,5 proc. (2/79) ir placebo 0 proc. (0/39)).</p> <p>Pagrindiniai pašaliniai reiškiniai buvo: stomatitas - gydant <i>Everolimus</i> - 48 proc. (38/79) ir placebo - 8 proc. (3/39), nazofaringitas - atitinkamai 24 proc. (19/79) ir 31 proc. (12/39), į acne panašūs odos pažeidimai - atitinkamai 22 proc. (17/79) ir 5 proc. (2/39).</p> <p>EXIST-2 klinikinis tyrimas parodė, kad <i>Everolimus</i> pašalinių reiškinų dažnis yra panašus kaip ir skiriant placebo, vaistas yra saugus vartoti ir gerai toleruojamas. Pašalinių reiškinų dažnis buvo panašus tiek po 10 savaičių, tiek ir po 85 savaičių. Dažniausi pašaliniai reiškiniai buvo burnos gleivinės išopėjimai ir nesunkiai gydomos I-II laipsnio infekcijos.</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>Kadangi šiuo metu nėra jokio medikamentinio gydymo asmenims kurie serga su tuberozine skleroze susijusiu angioliipomos kompleksu, pasirinktas kaštų efektyvumo analizės būdas leidžia įvertinti vaisto suteikiamą naudą.</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>
6.3.2	Pasirinktos lyginamosios alternatyvos	<p>Lyginta su placebo, kadangi šiuo metu nėra jokio kito medikamentinio gydymo su tuberozinės sklerozės kompleksui susijusioms angiomiolipomoms.</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>Pasirinktas palyginimas su placebo, kadangi nėra kompensuojamas joks medikamentinis gydymas.. Siūlomo kompensuoti vaisto</p>

		<p>Everolimus vienų metų gydymo kaina, kai pacientas gydomas poi 10 mg doze per parą siekia 51569,36 Eur. (Nurodyti argumentus)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">Tinkamai</td> <td style="text-align: center;">Netinkamai</td> </tr> <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 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> </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 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 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>Analizėje efektyviu gydymu buvo laikomas rezultatas, kai su TSK susijusių angiomiolipomų tūris sumažėjo daugiau negu 50 procentų nuo jų pradinio tūrio. EXIST-2 tyrime efektyvus gydymas gydant Everolimus buvo nustatytas 42 proc. (33/79; 95 proc. PI 31–53 proc.) lyginant su 0 proc. (0/39; 95 proc. PI 0–9 proc.) gydant placebo. Statistiškai reikšmingas skirtumas - 42 proc. (95 proc. PI 24–58 proc.; $p < 0,0001$).</p> <p style="text-align: center;">(Pasirinktas vertinimo rodiklis, jo atitiktis terapijos tikslams)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td>Tinkamai</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Netinkamai</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	Tinkamai	<input checked="" type="checkbox"/>	Netinkamai	<input type="checkbox"/>																	
Tinkamai	<input checked="" type="checkbox"/>	Netinkamai	<input type="checkbox"/>																				
6.5	Kaštai	<p>Gydymo Everolimus vienų metų kurso kompensuojamoji kaina – 51569,36 Eur.</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">Įvertinti</td> <td style="text-align: center;">Neįvertinti</td> </tr> <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> </table> <p>Patiriami kaštų vertinami: (Nurodyti argumentus)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td>Tinkamai</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Netinkamai</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>		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"/>	Tinkamai	<input checked="" type="checkbox"/>	Netinkamai	<input 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"/>																					
Tinkamai	<input checked="" type="checkbox"/>	Netinkamai	<input type="checkbox"/>																				
6.6	Gydymo rezultatų ir kaštų ryšys (ar įvertinami visi kaštai gydymo rezultatams pasiekti)	<p>Analizėje atsižvelgta į visus gydymo kaštus</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td>Tinkamai</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Netinkamai</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	Tinkamai	<input checked="" type="checkbox"/>	Netinkamai	<input type="checkbox"/>																	
Tinkamai	<input checked="" type="checkbox"/>	Netinkamai	<input type="checkbox"/>																				
6.7	Analizės pakartojamumas	<p>Analizė pakartojama</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td>Galimas</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Negalimas</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	Galimas	<input checked="" type="checkbox"/>	Negalimas	<input type="checkbox"/>																	
Galimas	<input checked="" type="checkbox"/>	Negalimas	<input type="checkbox"/>																				
6.8	Analizės tinkamumas vertinti	<p>Analizė tinkama vertinti</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td>Tinkamai</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Netinkamai</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	Tinkamai	<input checked="" type="checkbox"/>	Netinkamai	<input type="checkbox"/>																	
Tinkamai	<input checked="" type="checkbox"/>	Netinkamai	<input type="checkbox"/>																				
6.9	Analizės rezultatai	<p>Nustatyta, kad papildomas QALY skiriant Everolimus lyginant su placebo papildomai kainuoja 330572,85 EUR</p> <p>Analizėje laikomasi nuomonės, jei pacientui yra nustatyta su tuberozine skleroze susijusių angiomiolipomų ir liga neprogresuoja, jo gyvenimo kokybė yra 0,887 QALY per metus, o kai liga progresuoja – 0,731. Gydant <i>Everolimus</i>, klinikinių tyrimų duomenimis, liga neprogresavo nei vienam pacientui.</p>																					
6.10	Analizės rezultatų vertinimas ir išvada	<p>Kadangi QALY vertė siekia 330572,85 Eur., laikoma, kad neįrodyta panaši arba didesnė farmakoekonominė nauda.</p> <p style="text-align: center;">(Analizės rezultato / rodiklio kokybinis vertinimas ir palyginimas su ribinėmis vertėmis)</p>																					

- 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	Nevertino, nes pareiškėjas nesikreipė dėl šios indikacijos kompensavimo

VIII. FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO IŠVADA

Farmakoeconominė vertė balais – 4,5 balo

Komentaras

Gydymas yra brangus, tačiau nėra kito medikamentinio gydymo.