

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

2017-03-30

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	2016-11-23; 9-24164
1.2	Pareiškėjas	Advokatų kontora "Valiūnas ir partneriai Ellex"
1.3	Vaistinio preparato gamintojas	Pfizer Limited

II. DUOMENYS APIE VAISTINĮ PREPARATĄ

2.1	Vaistinio preparato bendrinis pavadinimas	Bosutinibas	
2.2	Vaistinio preparato ATC kodas	L01XE16	
2.3	Vaistinio preparato pavadinimas	BOSULIF	
2.4	Vaistinio preparato forma	Vaistinio preparato stiprumas	Vaistinio preparato dozuočių skaičius pakuotėje
2.4.1	Plėvele dengtos tabletės	100mg	N28
2.4.2	Plėvele dengtos tabletės	500mg	N28

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	Bosulif skiriamas gydyti suaugusius pacientus, kuriems yra Philadelphia chromosomai teigiama lėtinė mieloidinė leukemija (Ph+ LML), pirmiau gydytos vienu ar daugiau tirozino kinazės inhibitoriumi (-ių), lėtinė fazė (LF), akceleracijos fazė (AF) ir blastų fazė (BF), ir manoma, kad jiems netinka skirti gydymo imatinibu, nilotinibu arba dasatinibu.	C92.1	Lėtinė mieloidinė leukemija	Pagal registruotą indikaciją

*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	Lėtinė mieloidinė leukemija
6.2	Gydymo rezultatų pagrįstumas ir šaltiniai	<p>Klinikinis tyrimas (NCT00261846) arba 200 WW I/II fazės, 2 dalių, atviras multicentrinis tyrimas buvo atliktas 235 tyrimo centruose, 28-se valstybėse. Pirmą dalis – saugumas, maksimalios toleruotinos dozės nustatymas; antra dalis – saugumas ir efektyvumas gydant Ph+ leukemija.</p> <p>Šioje I/II fazės klinikinio tyrimo <i>post-hoc</i> analizėje išskirtą subpopuliaciją (n=52) sudarė pacientai, kuriems buvo nutrauktas prieš tai taikytas gydymas tik imatinibu, arba imatinibu ir antros kartos TKI (dasatinibu ar nilotinibu), ir kuriems (atsižvelgiant į lydinčius susirgimus, TKI netoleravimu anamnezėje, arba nustatytas BCR-ABL mutacijas), buvo manoma, kad buvo netinkama skirti gydymo kitais TKI (dasatinibas ir nilotinibas). Iš jų, 36 priklausė LF LML pogrupiui (21 pacientas anksčiau buvo gavęs du TKI (imatinibą ir dasatinibą arba nilotinibą), o 15 pacientų buvo gavę viena TKI (tik imatinibą)).</p> <p><i>Lėtinė fazė (LF)</i> Veiksmingumo pacientams, kuriems yra Ph+ LML LF, pirmiau gydytiems imatinibu ir bent 1 papildomu TKI (stebėti ne trumpiau kaip 25 mėnesius ir gydymo trukmės mediana – 8,6 mėnesiai), ir pacientams, kuriems yra Ph+ LML LF, pirmiau gydytiems vien tik imatinibu (stebėti ne trumpiau kaip 24 mėnesius ir gydymo trukmės mediana – 22,1 mėnesio). Pacientų pogrupių veiksmingumo duomenys, kurie atitinka patvirtintą indikaciją, aprašyti toliau.</p> <p>Iš 52 išaiškintų pacientų, 36 pacientai buvo LML LF pogrupyje (21 pirmiau buvo gydytas 2 TKI ir 15 pirmiau buvo gydyti 1 TKI). Iš 21 išaiškinto tiriamojo, kuriam buvo LML LF, gydytų Bosulif po to, kai buvo neveiksmingas imatinibas ir 1 papildomas antrosios kartos TKI, 9 pacientams pasireiškė SCiA arba geresnis, įskaitant 2 pacientus, kuriems pasireiškė pilnas molekulinis atsakas (PMA), 1 pacientą, kuriam pasireiškė stiprus molekulinis atsakas (SMA), 4 pacientus, kuriems pasireiškė PCiA ir 2 pacientus, kuriems pasireiškė dalinis citogenetinis atsakas (DCiA) ir buvo gydyti ilgiau kaip 24 savaites. Be to, 7 kitiems pacientams pasireiškė PHA į gydymą Bosulif. Iš 9 pacientų, kuriems pasireiškė SCiA arba geresnis, SCiA trukmės diapazonas buvo nuo 8 iki 204 savaičių, o gydymo trukmės diapazonas – nuo 35 iki 215+ savaičių.</p> <p>Šiuos kriterijus atitiko 15 pacientų, kurie vartojo imatinibą ir nevartojo kitų antrosios kartos TKI. Iš šių 15 pacientų, kuriems nėra tinkamų vaistinių preparatų, kurie pirmiau vartojo vien imatinibą, 9 pacientams pasireiškęs atsakas į gydymą Bosulif buvo SCiA arba geresnis, įskaitant 3 pacientus, kuriems pasireiškė PMA, 1 pacientą, kuriam pasireiškė SMA, 4 pacientus, kuriems pasireiškė PCiA ir</p>

		<p>1 pacientą, kuriam pasireiškė DCiA, SCiA kitimo sritis buvo nuo 12 iki 155 savaičių ir gydymo trukmės kitimo sritis nuo 24 iki 197+ savaičių. <i>Akceleracijos (AF) ir blastų (BF) fazė LML sergantiems pacientams</i></p> <p>Gydymo veiksmingumo duomenys gydant Ph+ LML sergančius pacientus, kuriems yra AF (stebėti ne trumpiau kaip 12 mėnesių ir gydymo trukmės mediana – 10 mėnesių) ir BF (stebėti ne trumpiau kaip 18 mėnesių ir gydymo trukmės mediana – 2,8 mėnesio).</p> <p>Be to, buvo pogrupis iš 16 pacientų, kuriems buvo pažengusios stadijos liga (5 pacientai, kuriems buvo LML AF, ir 11 pacientų, kuriems buvo LML BF), kurie nereagavo į gydymą arba vienu imatinibu, arba imatinibu kartu su vienu ar abiem antrosios kartos TKI (dasatinibu ir nilotinibu), ir buvo manoma, kad atsižvelgiant į kartu esančias ligas, TKI netoleravimo istoriją arba BCR-ABL rezistentiškumo mutaciją, jiems nėra tinkamų gydymo galimybių kitais registruotais TKI. Iš jų, 4 iš 5 pacientų, kuriems buvo AF, buvo gydyti pakankamai ilgai (kitimo sritis nuo 46 iki 114 savaičių) pasireiškiant atsakui, įskaitant PMA (1 pacientui), PCiA (2 pacientams) ir stiprų hematologinį atsaką (SHA) (1 pacientui), o 1 pacientas vis dar gydomas. Trys iš 11 pacientų, kuriems buvo LML BF, gydyti ilgiau kaip 24 savaites pasireiškiant žyminiam atsakui (2 pacientams PCiA ir 1 pacientui SHA), gydymo trukmės diapazonas buvo nuo 46 iki 118 savaičių, o 1 vis dar gydomas pacientas.</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>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Tinkamai <input type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p> <p>Analizės tikslas – palyginti tarpusavyje gydymo variantų naudą, naudojant LML gydymui bosutinibą antroje ir trečioje eilėse. Šio modeliavimo rezultatus apibūdina: bendri kaštai, išgyventi gyvenimo metai (IGM), kokybiški gyvenimo metai (KGM).</p>
6.3.2	Pasirinktos lyginamosios alternatyvos	<p>Antros gydymo eilės palyginamieji gydymai: Bosutinibas (500 mg kartą paroje) Dasatinibas (100-140 mg kartą paroje) Nilotinibas (300-400 mg du kartus paroje)</p> <p>Trečios gydymo bosutinibu eilės palyginamasis gydymas buvo pasirinktas kaip “be TKI gydymo”</p> <p><i>Pastaba: Europos Vaistų Agentūra: Taip pat buvo konstatuota, kad bosutinibo tinkamumas antros eilės gydymui negali būti patvirtintas, nes, remiantis CHMP gairėmis, nėra atlikti palyginamieji (su dasatinibu ir nilotinibu) klinikiniai tyrimai. Tokiu būdu, buvo konstatuota galimybė vertinti bosutinibo tinkamumą paskutinės eilės LML gydymui kaip skirtą pacientams su „nepatenkintu medicininiu poreikiu“.</i></p> <p><i>Šios analizės objektas buvo tik gydymo be TKI galimybė.</i></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><u>Dozavimas:</u> Rekomenduojama dozė yra 500 mg bosutinibo vieną kartą per parą. Klinikinių tyrimų metu gydymas bosutinibu buvo tęsiamas tol, kol liga pradėjo progresuoti arba kol pacientas pradėjo jo netoleruoti. Bofulif kompensuojama kaina išskaičiuota iš gamintojo pateiktos kainos Lietuvai.</p> <hr/> (Nurodyti argumentus)																					
		<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <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>Nepakankamas vertinimo laikotarpis</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Kiti kaštai</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	Kiti kaštai	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pacientų skaičius	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Tinkamai	Netinkamai																					
Nepakankamas vertinimo laikotarpis	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>																					
Kiti kaštai	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
Pacientų skaičius	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
6.4	Gydymo rezultatai	<p>Palankaus naudos ir rizikos santykio bosutinibu gydytiems pacientams, kuriems buvo pirmiau negydytos LML lėtinė fazė, nenustatyta. Bosutinibas pagerina sveikatos būklių išėjimą sergant LML, ir sulėtina ligos progresavimą, taip suteikdamas papildomą naudą LML sergantiems pacientams, kai netinka skirti gydymo imatinibu, nilotinibu, dasatinibu.</p> <hr/> (Pasirinktas vertinimo rodiklis, jo atitiktis terapijos tikslams)																					
		Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/>																					
6.5	Kaštai	<p>Pateiktoje vaisto farmakoekonominėje analizėje nurodyta, kad vidutinė skyrimo trukmė yra 300 dienų, nors klinikiniuose tyrimuose gydymo trukmės medianos yra skirtingos priklausomai nuo LML fazės. 300 dienų 1 paciento gydymo kaina yra apie Eur., 1 metų – Eur.</p> <p><i>Pastaba: NICE skaičiavimuose – 1 metų kaina</i></p> <hr/> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="width: 20%; text-align: center;">Įvertinti</th> <th style="width: 20%; 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 type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input checked="" 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> <hr/> (Nurodyti argumentus)		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"/>																					
		Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/>																					
6.6	Gydymo rezultatų ir kaštų ryšys (ar įvertinami visi kaštai gydymo rezultatams pasiekti)	<p>Pateiktoje analizėje nurodytas, kad trečios eilės gydymas Bosutinibu buvo vertingesnis didesniu išgyventų metų, ir kokybiško gyvenimo metų įverčiais (papildomi 0,73 išgyvento gyvenimo metai; papildomi 0,67 kokybiško gyvenimo metai). Kadangi pateikti apskaičiuoti inkrementiniai kaštai yra pritaikyti JAV modeliui, tikslūs kaštai už papildomus kokybiškus metus nenustatyti.</p> <hr/> (Nurodyti argumentus)																					
		Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/>																					
6.7	Analizės pakartojamumas	<p>Analizė yra atlikta sudėtingai. Kai kur nesuprantamai. Dalis duomenų nepritaikyti Lietuvai</p> <hr/> (Nurodyti argumentus)																					
		Galimas <input checked="" type="checkbox"/> Negalimas <input type="checkbox"/>																					
6.8	Analizės tinkamumas vertinti	Didesnė dalis analizės yra tinkama vertinimui.																					

		(Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/>
6.9	Analizės rezultatai	Skiriant Bosulif gaunami papildomi 0,73 išgyvento gyvenimo metai; papildomi 0,67 kokybiško gyvenimo metai. Papildomų kokybiškų gyvenimo metų kaina būtų apie 1,211
6.10	Analizės rezultatų vertinimas ir išvada	Farmakoeconominė analizė neįrodyta. Pagal turimus duomenys vaistinio preparato kompensavimas nėra apytų PSDF biudžeto lėšų <small>(Analizės rezultato / rodiklio kokybinis vertinimas ir palyginimas su ribinėmis vertėmis)</small>

- 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 pagal registruotas indikacijas
7.1.2	NICE	Rekomenduojamas su sąlygomis <ul style="list-style-type: none"> • <i>they have previously had 1 or more tyrosine kinase inhibitor and</i> • <i>imatinib, nilotinib and dasatinib are not appropriate and</i> • <i>the company provides bosutinib with the discount agreed in the patient access scheme (as revised in 2016).</i>

VIII. FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO IŠVADA

Farmakoeconominė vertė balais – 4,5 balo

Komentaras

--