

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

2019-10-15

(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	2019-04-25, Nr. 9-7542
1.2	Pareiškėjas	SIA Novartis Baltic Lietuvos filialas
1.3	Vaistinio preparato gamintojas	Novartis Europharm Limited

**II. DUOMENYS APIE VAISTINĮ PREPARATĄ**

2.1	Vaistinio preparato bendrinis pavadinimas	Ribociclibum	
2.2	Vaistinio preparato ATC kodas	L01XE42	
2.3	Vaistinio preparato pavadinimas	Kisqali	
2.4	Vaistinio preparato forma	Vaistinio preparato stiprumas	Vaistinio preparato dozuočių skaičius pakuotėje
2.4.1	Plėvele dengtos tabletės	200mg	63
2.4.2			
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	Krūties vėžys	C50	Krūties vėžys	Siūlomi apribojimai: pagal registruotą indikaciją, gydymui derinyje su fulvestrantu
3.3.2				
3.3.3				

\*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, gydymui derinyje su fulvestrantu (C50).
6.2	Gydymo rezultatų pagrįstumas ir šaltiniai	<p>Farmakoekonominė analizė atlikta remiantis randomizuotu III fazės klinikiniu tyrimu MONALEESA -3.</p> <p>Į šį tyrimą įtraukti pacientai, kuriems buvo nustatytas hormonų receptoriui teigiamas, HER2 neigiamas pažengęs krūties vėžys, ir jiems anksčiau nebuvo skirta jokia endokrininė terapija arba buvo skirta tik viena endokrininės terapijos eilė. Ribociklibas buvo skiriama derinyje su fulvestrantu bei poveikis buvo lyginamas su vien fulvestranto poveikiu. Eksperimentinėje grupėje išskirtos dvi subgrupės, kurias sudarė 354 pacientai, kuriems nebuvo skirtas joks gydymas (pirmos eilės terapija) ir 372 pacientai, kuriems Kisqali + Fulvestrantas buvo taikomas antros eilės terapijai.</p> <p>Pirminė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo – IBLP (angl. progression free survival – PFS). IBLP rodmens mediana buvo 20,5 mėnesio (95 proc. PI: 18,5-23,5) ribociklibo ir fulvestranto vartojusioms pacientėms bei 12,8 mėnesio (95 proc. PI: 10,9-16,3) vartojusioms placebo ir fulvestranto (RS=0,593, 95 proc. PI: 0,480-0,732, p = 0,0000410), tai rodo iki 41 proc. sumažėjusią ligos progresavimo ar mirtingumo santykinę riziką ribociklibo ir fulvestranto vartojusiųjų grupėje.</p> <p>Analizuojant pacienčių, kurioms anksčiau buvo skirtas ne daugiau kaip vienos eilės gydymas nuo lokaliai progresavusios ar metastazavusios ligos, pogrupio duomenis IBLP rodmens mediana ribociklibo ir fulvestranto derinio grupėje buvo 14,6 mėnesio (95 proc. PI: 12,5 - 18,5), o placebo ir fulvestranto grupėje - 9,1 mėnesio (95 proc. PI: 6,1 - 11,1), RS = 0,565 (95 proc. PI: 0,428 - 0,744).</p> <p>Antrosios eilės gydymo duomenimis pacientėms, kurioms anksčiau buvo skirta endokrininė terapija nuo progresavusio krūties vėžio, nustatyta IBLP rodmens mediana ribociklibo ir fulvestranto derinio grupėje 18,8 mėnesio (95 proc. PI: 12,5 - NI) ir 11,4 mėnesio (95 proc. PI: 3,7 - 16,3) placebo ir fulvestranto grupėje, RS = 0,539 (95 proc. PI: 0,333 - 0,873).</p> <p>Antrinės vertinamosios baigtys</p> <p>Bendras išgyvenamumas (BI) tyrime vertinamas kaip laikas nuo randomizacijos iki mirties dėl bet kokios priežasties. IBLP rodmens pagrindinės analizės metu ribociklibo ir fulvestranto vartojusioms pacientėms registruota 70 mirčių (14,5 proc.), palyginus su 50 mirčių (20,7 proc.) placebo ir fulvestranto vartojusioms pacientėms. Kadangi sumoje registruota tik 120 mirčių atvejų (16,5 proc.), RS = 0,670; (95 proc. PI: 0,465 - 0,964), iš anksto numatyta O’Brieno – Flemingo riba nepasiekta ir BI duomenys dar nebuvo patikimi.</p> <p>Bendras atsako dažnis (BAD) tyrime vertintas kaip procentinė dalis pacienčių, kurioms nustatytas visiškas atsakas ar dalinis atsakas, atsižvelgiant į tyrėjų vertinimą pagal RECIST v1.1 kriterijus.</p> <p>Bendrojoje tyrimo populiacijoje BAD reikšmingai skyrėsi tarp ribociklibo ir fulvestranto deriniu gydomų pacienčių ir placebo ir fulvestranto deriniu gydomų pacienčių (p &lt; 0,001). BAD gydant</p>

		<p>ribociklibo ir fulvestranto deriniu, buvo 32,4 proc. (95 proc. PI: 28,3 – 36,6 proc.), o placebo ir fulvestranto deriniu - 21,5 proc. (95 proc. PI: 16,3 – 26,7 proc.). Pacientėms, kurioms yra išmatuojama liga, BAD gydant ribociklibo ir fulvestranto deriniu buvo reikšmingai didesnis (<math>p = 0.003</math>) palyginus su gydymu placebo ir fulvestranto deriniu, atitinkamai 40,9 proc. (95 proc. PI: 35,9 – 45,8 proc.) ir 28,7 proc. (95 proc. PI: 22,1 – 35,3 proc.).</p> <p>Klinikinės naudos dažnis (KND) tyrime vertintas kaip procentinė dalis pacienčių, kurioms nustatytas visiškas atsakas ar dalinis atsakas (stabili ligos eiga ar nevisiškas atsakas/<math>\geq 24</math> savaitės neprogresuojanti liga), atsižvelgiant į tyrėjų vertinimą pagal RECIST v1.1 kriterijus.</p> <p>Bendrojoje tyrimo populiacijoje KND reikšmingai skyrėsi tarp ribociklibo ir fulvestranto deriniu gydomų pacienčių ir placebo ir fulvestranto deriniu gydomų pacienčių (<math>p = 0,02</math>). KND gydant ribociklibo ir fulvestranto deriniu buvo 70,2 proc. (95 proc. PI: 66,2 – 74,3 proc.), o placebo ir fulvestranto deriniu – 62,8 proc. (95 proc. PI: 56,7 – 68,9 proc.). Pacientėms, kurioms yra išmatuojama liga, KND gydant ribociklibo ir fulvestranto deriniu buvo reikšmingai didesnis (<math>p = 0.015</math>) palyginus su gydymu placebo ir fulvestranto deriniu, atitinkamai 69,4 proc. (95 proc. PI: 64,8 – 74,0 proc.) ir 59,7 proc. (95 proc. PI: 52,5 – 66,8 proc.).</p> <p>Nepageidaujami poveikiai. Ribociklibo bendrųjų saugumo savybių vertinimas remiasi apibendrintais duomenimis, gautais iš 1 065 pacienčių, kurioms ribociklibas buvo skiriamas kartu su endokrinine terapija (N = 582 derinyje su aromatazės inhibitoriumi ir N = 483 derinyje su fulvestrantu), kurios buvo įtrauktos į atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus, placebo kontroliuojamus, III fazės klinikinius tyrimus (MONALEESA-2, MONALEESA-7 NSAI pogrupis bei MONALEESA-3) bei kurioms buvo nustatytas išplitęs ar metastazavęs krūties vėžys, kai buvo nustatomas HR-teigiamas ir HER2-neigiamas rodmuo. Ribociklibo ekspozicijos trukmės mediana apibendrintais šių III fazės tyrimų duomenimis buvo 16,5 mėnesio, o 61,7 proc. pacienčių vaistinio preparato vartojo <math>\geq 12</math> mėnesių. Dėl pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų (NR), nepriklausomai nuo priežastinio ryšio su vaistinio preparato poveikiu, vaistinio preparato dozė reikėjo sumažinti 37,3 proc. pacienčių, vartojusių ribociklibo III fazės klinikinių tyrimų metu (nepriklausomai nuo skirto derinio), bei gydymas visam laikui buvo nutrauktas 7,0 proc. pacienčių, vartojusių ribociklibo derinį su kuriuo nors kitu vaistiniu preparatu III fazės klinikinių tyrimų metu.</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 farmakoeconominių analizės rūšis	<p>Kaštų minimizavimas <input type="checkbox"/></p> <p>Kaštų efektyvumas <input type="checkbox"/></p> <p>Kaštų naudingumas <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Kadangi yra lyginamos dvi gydymo alternatyvos pacientėms su lokaliai progresavusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu, kai nustatoma hormonų receptorių (HR) ir nenustatoma HER2 rodmenų raiška, gydymui derinyje su fulvestrantu kai anksčiau jau buvo skirta endokrininė terapija. ir jų rezultatai yra nevienodi pasirinkta kaštų naudingumo analizė</p> <p>(Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>
6.3.2	Pasirinktos lyginamosios alternatyvos	Lyginamos šios gydymo alternatyvos:

		<p>Kisqali 600mg per dieną, 27 dienas per 28 dienų ciklą kartu su Fulvestrantu 250 mg injekcija 1, 15 ir 29 dieną, ir vėliau kas mėnesį (siūloma gydymo alternatyva)</p> <p>Fulvestrantas 250 mg injekcija 1, 15 ir 29 dieną, ir vėliau kas mėnesį (Lietuvoje taikoma praktika)</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>																					
6.3.3	Pasirinktų gydymo alternatyvų dozavimas, paslaugos, trukmė ir kainos	<p>Farmakoekonominėje analizėje išskiriamas paslaugų poreikis gydymui ir paslaugų apimtys ligai toliau progresuojant.</p> <p>Rekomenduojama Kisqali paros dozė yra 600mg (3x200mg tabletės) per parą, išgeriamos per vieną kartą, geriamos 21 dieną per 28 dienų ciklą. Gydymas tęsiamas tol kol stebimas teigiamas gydymo efektas arba tol kol neatsiranda nepageidaujamų vaisto toksiško reiškinio.</p> <p>Kisqali skiriamas kartu su fulvestrantu, kuris skiriamas 1, 15 ir 29 ciklo dieną, vėliau kas mėnesį. Esant premenopauzinio amžiaus moterims papildomai skiriami LHRH agonistai (goserelinas ar kiti).</p> <p>Vaistų kainos analizėje taikomos pagal VLK kompensuojamųjų vaistų kainyną arba gamintojo deklaruotą kainą, kai vaistas nėra kompensuojamas . _____</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <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>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>Taikant gydymą Kisqali + Fulvestrantas viso gyvenimo laiko perspektyvoje tikėtinas išgyvenamumas (diskontuotas) yra 0,68 gyvenimo metais ilgesnis, nei gydant vien Fulvestrantu, atitinkamai 3,83 ir 3,14 metai. Taip pat taikant gydymą Kisqali + Fulvestrantas laimima 0,53 QALY (diskontuoti) daugiau nei gydant vien tik Fulvestrantu, atitinkamai viso 2,76 ir 2,23 QALY. Tiek išgyvenamumo, tiek QALY augimas, iš esmės, pasiekiamas prailginant pacientų išgyvenamumą iki ligos progresavimo</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>Lyginant Kisqali + Fulvestrantas kaštus su gydymu kai taikomas vien tik Fulvestrantas kaštai atitinkamai yra 74233,44 EUR ir 48007,29 EUR, t.y. gydymas Kisqali + Fulvestrantas kainuoja 26226,15 EUR brangiau.</p> <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 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 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 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 type="checkbox"/>																					
6.6	Gydymo rezultatų ir kaštų ryšys (ar įvertinami visi kaštai gydymo rezultatams pasiekti)	<p>Analizėje įvertinti visi kaštai reikalingi tiek gydant ribociklibu ir fulvestrantu vs vien fulvestrantu.</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>																					
6.7	Analizės pakartojamumas	<p>Analizė yra pakartojama, duomenų šaltiniai patikrinami.</p>																					

		(Nurodyti argumentus) 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	
6.10	Analizės rezultatų vertinimas ir išvada	Tiek išgyvenamumo, tiek QALY augimas, iš esmės, pasiekiamas prailginant pacientų išgyvenamumą iki ligos progresavimo. Esant šiuo metu galiojančiai gydymo praktikai ir paslaugų įkainiams Lietuvoje, gydymo Kisqali + Fulvestrantas papildomo QALY inkrementiniai kaštai (ICER) sudaro 49699,10 EUR.  Laikytina, kad nėra įrodyta didesnė ar panaši farmakoeconomine nauda.  (Analizės rezultato / rodiklio kokybinis vertinimas ir palyginimas su ribinėmis vertėmis)

- Įrodyta didesnė farmakoeconomine nauda negu alternatyvaus gydymo (nesant alternatyvaus gydymo – lyginant su gydymo netaikymu) ir farmakoeconomine analizė neturi trūkumų arba turi neesminius trūkumus – 4,5 balo;
- farmakoeconomine nauda panaši kaip ir alternatyvaus gydymo (nesant alternatyvaus gydymo – lyginant su gydymo netaikymu) ir farmakoeconomine analizė turi neesminius trūkumus – 3 balai;
- neįrodyta didesnė ar panaši farmakoeconomine nauda ir farmakoeconomine 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	NICE	Rekomenduojamas su apribojimais, taikant konfidencialias nuolaidas, 2019-08-14

## VIII. FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO IŠVADA

Farmakoeconomine vertė balais – 4,5 balo

Komentaras

\_\_\_\_\_  
(pareigos)

\_\_\_\_\_  
(parašas)

\_\_\_\_\_  
(vardas, pavardė)