



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS
SVEIKATOS TECHNOLOGIJŲ VERTINIMO SKYRIUS**

REKOMENDACIJA DĖL VAISTINIŲ PREPARATŲ DABRAFENIBAS (TAFINLAR) IR TRAMETINIBAS (MEKINIST) LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS LIGŲ, VAISTINIŲ PREPARATŲ IR MEDICINOS PAGALBOS PRIEMONIŲ KOMPENSAVIMO KOMISIJAI

1. INDIKACIJA

Dabrafenibas derinyje su trametinibu skirtas suaugusių pacientų, kuriems diagnozuota III stadijos melanoma su BRAF V600 mutacija, adjuvantiniam gydymui po visiškos rezekcijos.

2. DOZAVIMAS

Prieš vartojant dabrafenibą ir trametinibą, pacientui patvirtintais tyrimais turi būti įrodyta naviko su BRAF V600 mutacija diagnozė. Rekomenduojama dozė yra 150 mg dabrafenibo (po dvi 75 mg kapsules) du kartus per parą (atitinka visą 300 mg paros dozę). Rekomenduojama trametinibo, vartojamo kartu su dabrafenibu, dozė yra 2 mg vieną kartą per parą. Skiriant adjuvantiniam melanomos gydymui, pacientai turi būti gydomi 12 mėnesių laikotarpiu, išskyrus atvejus, kai liga recidyvuoja arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis. Gydant nepageidaujamas reakcijas, gali prireikti pertraukti gydymą, sumažinti dozę arba nutraukti gydymą

3. VAISTINIO PREPARATO PRIEINAMUMAS

Registavimo data

Dabrafenibas (Tafinlar): 26/08/2013

Trametinibas (Mekinist): 30/06/2014

4. INFORMACIJA APIE BŪKLĘ

Melanoma tai piktybinis auglys, kurio kilmė yra melanocitai, o dažniausia anatomicinė lokalizacija – oda. Melanoma sukelia apie 90 proc. visų mirčių susijusių su odos vėžiu. Melanomos atvejų metinis dažnis (angl. *annual incidence*) šiaurės šalyse yra 12-35/100000, o didžiausias atvejų dažnis yra fiksuojamas 65 m. amžiaus grupėje. Apie 90 proc. melanomų yra diagnozuojama dar nesant metastazių, tokių pacientų 10 metų išgyvenamumas siekia apie 75-85 proc. Apie 45 proc. sergančių pacientų nešioja aktyvuojančią BRAF V600 mutaciją. Kombinuota terapija dviem vaistais (BRAF inhibitoriumi ir MEK inhibitoriumi) yra naudojama, nes BRAF inhibitoriams vystosi antrinis rezistentiškumas.

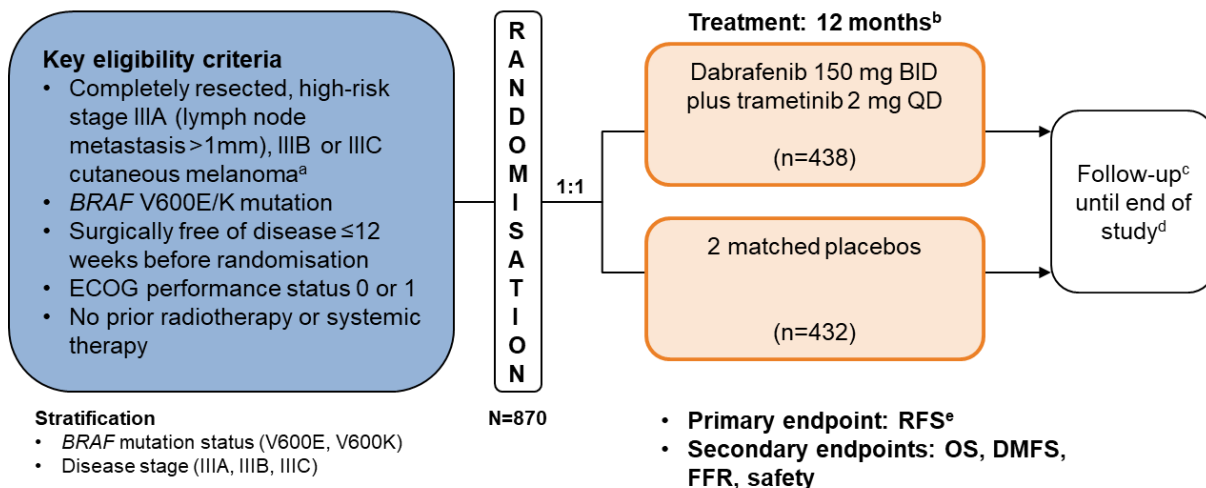
Remiantis AJCC III stadijos melanomą apibrėžia kaip ligą, kuri jau įtraukė limfmazgius, tačiau dar nėra tolimųjų metastazių. Šiai pacientų populiacijai ESMO adjuvantiniam gydymui rekomenduoja tris skirtingus vaistinius preparatus arba jų derinius: pembrolizumabą, nivolumabą arba dabrafenibą ir trametinibą. Nei vienas iš šių preparatų III stadijos melanomos adjuvantiniam gydymui Lietuvoje nėra kompensuojamas.

5. PALYGINAMOJO EFEKTYVUMO SANTRAUKA

COMBI-AD TYRIMAS

COMBI-AD tai tarptautinis, daugiacentris, randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas 3 fazės klinikinis tyrimas. Šio tyrimo metu buvo vertinamas dabrafenibo ir trametinibo derinio saugumas ir efektyvumas lyginant su placebo, gydant pacientus, kuriems yra atlikta III stadijos BRAF V600 teigiamos melanomos rezekcija (adjuvantinis gydymas). Tyrimo dizaino apibendrinimas yra pateiktas schemoje 3.1.1.

Schema 3.1.1: COMBI-AD tyrimo dizainas



^a Naudotas 7-tas the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system leidimas (2009 m)

^bArba iki ligos atsinaujinimo, mirties, netoleruojamo toksiškumo arba savanoriško pasitraukimo iš tyrimo ^cPacientai buvo stebimi dėl ligos atsinaujinimo ir išgyvenamumo gydymo metu ir po gydymo periodo

^dTyrimas bus traktuojamas kaip užbaigtas ir galutinė bendro išgyvenamumo analizė bus atlikta kai apie 70 proc. pacientų bus mirę arba jų sekimas bus nutrūkęs (angl. lost to follow-up)

^eNauja pirminė melanoma traktuojama kaip naujas įvykis

Svarbiausi įtraukimo kriterijai:

1. 18 metų ir vyresni;
2. Radikaliai pašalinta IIIA* (metastazių limfmazgiuose diametras > 1 mm), IIIB arba IIIC stadijos odos melanoma, su nustatyta BRAF V600 E/K teigiama mutacija;
3. Patvirtintas sėkmingas radikalus chirurginis gydymas ne daugiau nei 12sav. prieš randomizaciją;
4. ECOG FS 0-1.

*Naudotas 7-tas *the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system* leidimas (2009m)

Svarbiausi neįtraukimo kriterijai:

1. Prieš tyrimą skirtas sisteminis onkologinės ligos gydymas (chemoterapija, biologinė terapija ir kt.) arba radioterapija skirta melanomos gydymui;
2. Anamnezėje buvusi kita piktybinė onkologinė liga;
3. Būklės susijusios su kardiovaskuline rizika (pvz., buvęs ūmus koronarinis sindromas, širdies nepakankamumas pagal NYHA ≥2, sistolinis AKS > 140 ir arba diastolinis AKS > 90);

Į tyrimą įtrauktų pacientų randomizacija buvo stratifikuota remiantis: BRAF mutacija (V600E;V600K) ir ligos stadija (IIIA, IIIB, IIIC). Pacientai randomizuoti santykiu 1:1. Pacientams patekusiems į tiriamąją grupę buvo skirta dabrafenibas 150mg x 2k/d. kartu su trametinibu 2mg x 1k/d. (toliau DT grupė), pacientams patekusiems į kontrolinę grupę buvo skiriamas placebo (toliau placebo grupė). Gydymas buvo skiriamas 12mėn. arba iki ligos atsinaujinimo, mirties, netoleruojamo toksiškumo arba savanoriško pasitraukimo iš tyrimo. Pacientai buvo stebimi dėl ligos atsinaujinimo gydymo metu ir po gydymo periodo.

Pagrindinė vertinamoji baigtis – išgyvenamumas be ligos atkryčio (angl. *relapse free survival*, toliau IBLA). IBLA apibrėžiama kaip laikas nuo randomizacijos iki ligos atsinaujinimo arba mirties dėl bet kokių priežasčių. Ligos atsinaujinimas buvo apibrėžiamas kaip:

1. Naujų vietinių-regioninių (angl. *loco-regional*) arba tolimųjų metastazių atsiradimas;
2. Naujo pirminės melanomos židinio atsiradimas.

Rezultatai

Pacientų pasiskirstymas

Į klinikinį tyrimą buvo įtraukti 870 pacientų (žr. schema 3.5.1). 438 pacientai pateko į DT grupę, o 432 pacientai pateko į placebo grupę. Duomenų analizės metu (angl. *data cut-off*), visi tyrimo dalyviai buvo baigę COMBI-AD gydymo periodą, o stebėjimo trukmės mediana DT grupėje (tiriamoji grupė) buvo 34 mėn., o placebo grupėje (kontrolinė grupė) 33 mėn. Visą gydymo kursą gavo, t. y. pacientams 12 mėn. buvo skirtas dabrafenibas su trametinibu arba placebo, 272 (63 proc.) pacientai DT grupėje ir 277 (64 proc.) placebo grupėje. 108 pacientams DT grupėje ir 104 pacientams placebo grupėje skiriamas gydymas buvo nutrauktas dėl nepageidaujamų reiškinių. Po 23 pacientus abiejose grupėse gydymo kurso nebaigė dėl ligos atsinaujinimo.

Pagrindinė vertinamoji baigtis

IBLA įvykiai (angl. *RFS events*) t. y. mirtis, ligos atsinaujinimas, užfiksuoti 166 (38 proc.) pacientų DT grupėje ir 248 (57proc.) pacientų placebo grupėje. **IBLA rizikos santykis** (angl. *hazard ratio*, toliau – HR) **0,47 (95 proc. PI 0,39-0,58), p < 0,001**. **IBLA mediana DT grupėje pasiekta nebuvo** (95proc. PI apatinė riba 44,5 mėn., viršutinė riba nepasiekta), tuo tarpu **IBLA mediana placebo grupėje buvo 16,6 mėn.** (95proc. PI 12,7-22,1 mėn.). Detalios IBLA vertinamos baigties charakteristikos yra pateiktos lentelėje 3.5.4.1. Didžioji dalis IBLA įvykių DT ir placebo grupėje buvo tolimosios metastazės. IBLA *Kaplan-Meier* kreivės yra pateikiamos schemoje 3.5.4.2. Pareiškėjo buvo paprašyta patikslinti ligos atsinaujinimo duomenis, nes atskirų įvykių suma viršijo bendrą ligos atsinaujinimo dažnį. Pareiškėjas patikslino, jog septyniems pacientams kiekvienoje tyrimo grupėje buvo stebėtas tiek lokalus / regioninis, tiek atokus atsinaujinimas tą pačią dieną. Be to, 1 pacientui dabrafenibo ir trametinibo grupėje ir vienam placebo grupės pacientui, tiek ligos atsinaujinimas, tiek antrinė pirminė melanoma buvo stebėti tą pačią dieną.

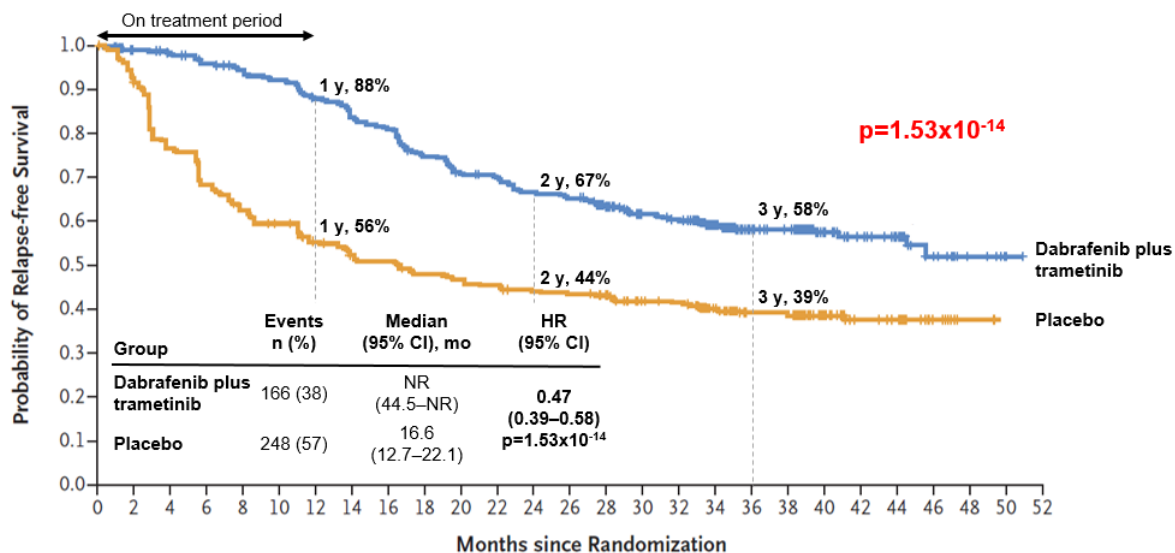
Lentelė 3.5.4.1: IBLA vertinamosios baigties charakteristikos

	Dabrafenib plus trametinib (N = 438)	Placebo (N = 432)
Tyrėjo nustatyti IBLA įvykiai, n (%)	166 (38)	248 (57)
Ligos atsinaujinimas, n (%)	163 (37)	247 (57)
Vietinis (angl. <i>loco-regional</i>) ligos atsinaujinimas	61 (12)	114 (25)
Antrinė pirminė (angl. <i>secondary primary</i>) melanoma	7 (2)	8 (2)
Tolimosios metastazės	103 (22)	133 (29)
Mirtis neatsinaujinus ligai, n (%)	3 (<1)	1 (<1)
Cenzūruoti, stebėjimas baigtas ^a , n (%)	43 (10)	35 (8)
Cenzūruoti, stebėjimas tęsiamas ^a , n (%)	229 (52)	149 (34)
HR (95% CI) vs placebo	0.47 (0.39–0.58)	
P-reikšmė	1.53x10 ⁻¹⁴	

Kaplan-Meier įvertinimas, (95% CI)		
1-metų IBLA dažnis	0.88 (0.85–0.91)	0.56 (0.51–0.61)
2-metų IBLA dažnis	0.67 (0.63–0.72)	0.44 (0.40–0.49)
3-metų IBLA dažnis	0.58 (0.54–0.64)	0.39 (0.35–0.44)

a. Cenzūruoti pacientai, kuriems tęsiamas stebėjimas yra pacientai, kurie duomenų analizės metu (angl. data cut-off) buvo gyvi, nevartojo jokių priešvėžinių vaistų ir nebuvo pasitraukę iš tyrimo. Cenzūruoti pacientai, kuriems stebėjimas baigtas yra likę pacientai.

Schema 3.5.4.2: IBLA Kaplan-Meier kreivės



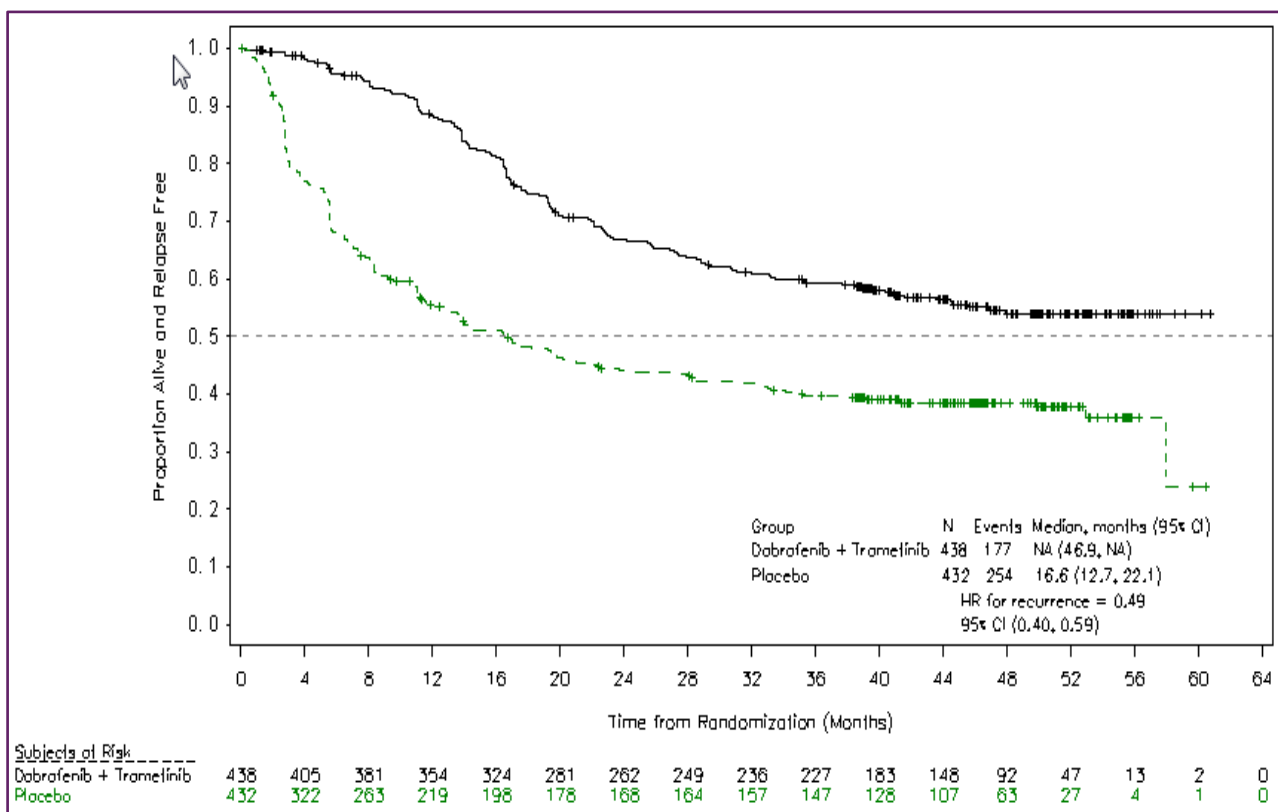
No. at Risk

Dabrafenib plus trametinib	438	413	405	392	382	373	355	336	325	299	282	276	263	257	233	202	194	147	116	110	66	52	42	19	7	2	0
Placebo	432	387	322	280	263	243	219	203	198	185	178	175	168	166	158	141	138	106	87	86	50	33	30	9	3	0	0

Atnaujinti RFS duomenys

Praėjus 44 mėn. stebėjimo laikotarpiui DT grupėje ir 42 mėn. stebėjimo laikotarpiui placebo grupėje IBLA rezultatai buvo atnaujinti. Tuo metu buvo įvykę 427 IBLA įvykiai, IBLA HR išliko panašus kaip ir pirminės analizės metu HR 0,49 (95 proc. PI 0,39-0,58). Atnaujintų duomenų *Kaplan-Meier* kreivės yra pateikiamos schemoje 3.5.4.3

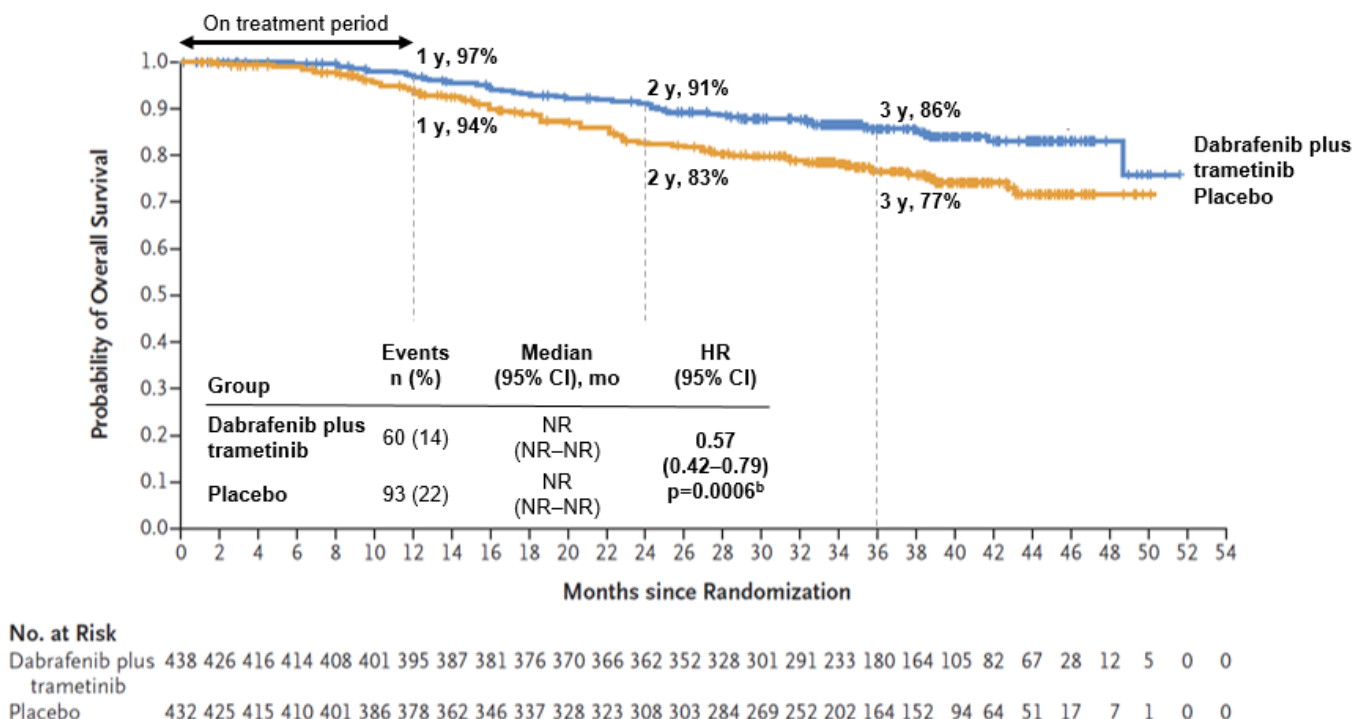
Schema 3.5.4.3: IBLA *Kaplan-Meier* kreivės (atnaujinti duomenys)



Bendrasis išgyvenamumas (toliau – BI)

BI buvo svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis (angl. *key secondary*). Kuri buvo testuojama hierarchiniu principu tik jei pirminė vertinamoji baigtis (IBLA) pasiekia statistinį reikšmingumą. Duomenų analizės metu buvo įvykę 153 mirtys, 60 iš jų buvo DT grupėje (14 proc.), 93 iš jų įvyko placebo grupėje (22 proc.). BI medianos buvo nepasiektos abiejose grupėse. BI HR buvo 0,57 (95 proc. PI 0,42-0,79), $p=0,0006$. Tačiau rezultatas nebuvo traktuojamas kaip statistiškai reikšmingas, nes tai buvo tik tarpinė BI analizė, kuriai paskirta alfa reikšmė (naudojant *O'Brien-Fleming* metodą) buvo 0,000019. BI *Kaplan-Meier* kreivės yra pateiktos schemoje 3.5.6.1.

Schema 3.5.6.1: BI *Kaplan-Meier* kreivės



Remiantis tarpinės analizės duomenimis 3 metų išgyvenamumas DT grupėje buvo 86 proc., placebo grupėje 77 proc. Vienų metų, dvejų metų ir trijų metų išgyvenamumas nuosekliai didėjo žr. schema 3.5.6.1.

IBLA KORELIACIJA SU BI

Pareiškėjas pateikė metaanalizę Suciū et al 2018, validacijai, jog IBLA nemetastazavusios melanomos atveju koreliuoja su BI. Į metaanalizę buvo įtraukta 13 tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai su diagnozuota II-III st. Melanoma ir kuriems buvo skiriamas gydymas interferonu arba atliekama vakcinacija GM2-KLH/QS-21 (GMK) arba skiriamas placebo. Tarnyba atkreipia dėmesį, kad metaanalizė netinkama IBLA ir BI koreliacijos validacijai šios paraiškos kontekste, nes į ją buvo įtraukti klinikiniai tyrimai su kitokia nei COMBI-AD pacientų populiacija (tyrimai metaanalizėje buvo su pacientais, kuriems diagnozuota II-III st. melanoma, tuo tarpu COMBI-AD tyrime dalyvavo pacientai su III st. Melanoma), bei skirtas kitoks gydymas (interferonas arba vakcinacija). Todėl ši metaanalizė neatitinka dviejų iš trijų validacijos kriterijų žr. „Netiesioginių baigčių validavimas“ <https://vvkt.lt/index.php?1429736619>

6. PALYGINAMOJO SAUGUMO SANTRAUKA

Dažniausia dabrafenibo ir trametinibo nepageidaujam reakcija yra karščiavimas, kuri pasireiškia daugiau nei pusei gydytų pacientų ir kuriai reikalingas papildomas gydymas antipiretikais. Dabrafenibui ir trametinibui taip pat būdingos su oda susijusios nepageidaujamos reakcijos, kurios taip pat trečdaliui pacientų reikalauja papildomo gydymo. Šiam deriniui taip pat būdinga sukelti galvos skausmą, nuovargį viduriavimą, laboratorinių rodiklių pokyčius (AST, ALT padidėjimą).

COMBI-AD tyrime 422 pacientai DT grupėje ir 380 pacientų placebo grupėje patyrė bent vieną nepageidaujamą reiškinį. 91 proc. pacientų DT grupėje patyrė nepageidaujamą reiškinį susijusį su gydymu (angl. *treatment related adverse event*), placebo grupėje tokių pacientų buvo 63 proc. Su saugumu susiję įvykiai apibendrinami lentelėje 3.7.2.1. Tyrimo metu užfiksuota daugiau sunkių nepageidaujamų reiškinų susijusių su gydymu DT grupėje (117 atvejų), nei placebo grupėje (17 atvejų).

Lentelė 3.7.2.1: Su saugumu susijusių COMBI-AD įvykių apžvalga

Nepageidaujami reiškiniai (NR), n (%)	Dabrafenibas trametinibas (N=435)	Placebo (N=432)
Mirtys	60 (14)	93 (22)
Mirtys dėl tiriamojo vaisto toksiškumo	0	0
Bet kokio priežastingumo NR (visi intensyvumo laipsniai)	422 (97)	380 (88)
3 arba 4 laipsnio NR	180 (41)	61 (14)
NR susiję su skiriamu gydymu	398 (91)	272 (63)
NR susiję su gydymo nutraukimu	114 (26)	12 (3)
NR susiję su dozės sumažinimu	167 (38)	11 (3)
NR susiję su laikinu gydymo nutraukimu	289 (66)	65 (15)
Bet kokio priežastingumo sunkūs NR	155 (36)	44 (10)
Sunkūs NR susiję su skiriamu gydymu	117 (27)	17 (4)
Mirtį sąlygoję sunkūs NR	1 (<1)	0
Mirtį sąlygoję sunkūs NR susiję su skiriamu gydymu	0	0

Pareiškėjo buvo paprašyta pateikti papildomus duomenis apie su gydymu susijusius sunkius nepageidaujamus reiškinius. Pareiškėjas pateikė duomenis, jog sunkūs nepageidaujami reiškiniai, kurie vedė prie hospitalizacijos, stebėti 108 (25 proc.) dabrafenibo ir trametinibo grupės pacientų ir 25 (6 proc.) placebo grupės pacientų; karščiavimas buvo pagrindinė hospitalizacijų priežastis – 11 proc. dabrafenibo ir trametinibo grupės pacientų buvo hospitalizuoti būtent dėl jos. Tarnyba atkreipia dėmesį, kad pateikti duomenys nėra apie su gydymu susijusius (angl. *treatment related*) sunkius nepageidaujamus reiškinius. Pareiškėjo atsakyme pateiktos nuorodos į duomenų lenteles COMBI-AD ataskaitoje. Minimose lentelėse taip pat nėra papildomų duomenų apie su gydymu susijusius sunkius nepageidaujamus reiškinius.

7. KLINIKINIO VEIKSMINGUMO SANTRAUKA

1. ESMINĖS PASTABOS IR NEAIŠKUMAI PAREIŠKĖJO PATEIKTIEMS DUOMENIMS

Palyginamasis efektyvumas

Pagrindinę vertinamąją baigtį vertino tyrėjas. Pirminės vertinamosios baigties apibrėžime nėra nurodyta kaip traktuojama vietiniai ligos atsinaujinimo atvejai (angl. *local recurrence*), t. y. ligos atsinaujinimas dėl neradikalios pirminio naviko ekscizijos, todėl Pareiškėjo buvo paprašyta pakomentuoti, kaip jie buvo vertinami. Pareiškėjas pateikė atsakymą, kuriame nebuvo išskirta kaip elgiamasi su vietiniu ligos atsinaujinimu (angl. *local recurrence*). Tarnyba primena, kad *local recurrence* ir *local-regional recurrence* yra skirtingi terminai. *Local recurrence* yra ligos atsinaujinimas pirminio naviko vietoje dėl neradikalios ekscizijos, o *local-regional recurrence* yra vietinis ligos atsinaujinimas anatomicškai nutolusioje vietoje nuo pirminio naviko. Pareiškėjas pateikė, pilną klinikinio tyrimo COMBI-AD ataskaitą, tačiau joje nėra pateikta atsinaujinimo apibrėžimų. Tarnyba sutinka, kad tokių pacientų skaičius šiame klinikiniame tyrime turėtų būti nedidelis, nes vienas iš įtraukimo kriterijų yra radikaliai pašalinta melanoma, tačiau tokių pacientų galėjo atsirasti, todėl tikslinga apibrėžti kaip elgiamasi su jų duomenimis. Tikėtina, kad šie įvykiai buvo traktuojami, kaip nauji pirminės melanomos atvejai, tačiau tai nebuvo nurodyta.

Klinikinis veiksmingumas

COMBI-AD klinikinio tyrimo įtraukimo kriterijai apribojo visų pacientų, sergančių IIIA stadijos melanoma, patekimą į klinikinį tyrimą. Į tyrimą buvo įtraukti tik tie IIIA stadijos pacientai, kurių metastazes limfmazgiuose diametras buvo > 1 mm. Tačiau vaistinių preparatų registruotos indikacijos apima visus pacientus, sergančius III stadijos melanoma. Pareiškėjo buvo prašoma pagrįsti klinikinį veiksmingumą pacientų populiacijoje, kurios nėra įtrauktos į klinikinį tyrimą. Pareiškėjas teigia, jog remiantis informacija esančia vaistinio preparato EPAR pacientai su <1mm metastazėmis limfmazgiuose yra geresnės prognozės pacientai, nei įtraukti į klinikinį tyrimą, Pareiškėjas taip pat teigia, kad nėra duomenų, jog nėra įrodymų, kad šie pacientai taip pat negautų klinikinės naudos. Pareiškėjas nepateikė konkrečių duomenų, kokio efekto galima tikėtis pacientų populiacijoje su <1mm metastazėmis limfmazgiuose. Tarnyba taip pat kreipėsi į gydytojus onkologus klausdami ar tikslinga į skyrimo sąlygą įtraukti papildomus apribojimus, kad vaistinis preparatas būtų skiriamas tik tai pacientų populiacijai, kuri dalyvavo klinikiniam tyrimo. Lietuvos onkologų draugija (toliau – Draugija) (priedas nr. 7) pateikė atsakymą, kuriame teigiama, kad netikslinga įvesti papildomus apribojimus prie registruotos dabrafenibo ir trametinibo indikacijos. Draugija taip pat teigia, jog sprendimas dėl dabrafenibo ir trametinibo skyrimo pacientams su <1 mm metastazėmis limfmazgiuose būtų priimamas individualiai priklausomai nuo klinikinės situacijos. Atsižvelgiant į tai, Tarnyba nesiūlo apriboti Dabrafenibo ir trametinibo skyrimo sąlygą, tačiau vaistinio preparato efektyvumas pacientų populiacijoje su < 1mm metastazėmis limfmazgiuose yra neapibrėžtas.

Saugumas

COMBI-AD Tyrimo metu taip pat užfiksuota daugiau sunkių nepageidaujamų reiškinių susijusių su gydymu DT grupėje (117 atvejų), nei placebo grupėje (17 atvejų). Pareiškėjo buvo paprašyta pateikti papildomus duomenis apie su gydymu susijusius sunkius nepageidaujamus reiškinius. Pareiškėjas pateikė duomenis, jog sunkūs nepageidaujami reiškiniai, kurie vedė prie hospitalizacijos, stebėti 108 (25 proc.) dabrafenibo ir trametinibo grupės pacientų ir 25 (6 proc.) placebo grupės pacientų; karščiavimas buvo pagrindinė hospitalizacijų priežastis – 11 proc. dabrafenibo ir trametinibo grupės pacientų buvo hospitalizuoti būtent dėl jos. Tarnyba atkreipia dėmesį, kad pateikti duomenys nėra apie su gydymu susijusius (angl. *treatment related*) sunkius nepageidaujamus reiškinius. Pareiškėjo atsakyme pateiktos nuorodos į duomenų lenteles COMBI-AD ataskaitoje. Minimose lentelėse taip pat nėra papildomų duomenų apie su gydymu susijusius sunkius nepageidaujamus reiškinius.

2. TYRIMŲ KOKYBĖS IR REZULTATŲ PRITAIKYMO LIETUVOS PRAKTIKAI APIBENDRINIMAS

Tyrimo COMBI-AD, pacientai sergantys III stadijos melanoma ir adjuvantiniam gydymui po radikalaus rezekcijos gaunantys dabrafenibą derinyje su trametinibu buvo mažesnėje ligos atkryčio rizikoje nei pacientai placebo grupėje. Tai parodė pirminės tyrimo vertinamosios baigties rezultatai (išgyvenamumas be ligos atkryčio, IBLA). IBLA Rizikos santykis buvo 0,47 (95 proc. PI 0,39-0,58), $p < 0,001$. IBLA mediana DT grupėje pasiekta nebuvo (95proc. PI apatinė riba 44,5 mėn., viršutinė riba nepasiekta), tuo tarpu IBLA mediana placebo grupėje buvo 16,6 mėn. (95 proc. PI 12,7-22,1 mėn.). Bendras išgyvenamumas buvo svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis. Atsižvelgiant į tai, kad šiuo metu turimi duomenys rodo, jog laikas iki ligos progreso skiriant dabrafenibą ir trametinibą prailgėja daugiau nei du kartus. Šis skirtumas tarp skiriamo gydymo grupių yra traktuojamas kaip kliniškai reikšmingas.

Duomenų analizės metu buvo įvykę 153 mirtys, 60 iš jų buvo DT grupėje (14proc. visų grupės pacientų), 93 iš jų įvyko placebo grupėje (22 proc. visų grupės). Mažesnė mirties rizika tarp dabrafenibą kartu su trametinibu gaunančių pacientų ir placebo gaunančių pacientų įrodyta nebuvo dėl alfa dydžio, kuris buvo paskirtas tarpinei analizei, todėl bendrojo išgyvenamumo rizikos santykis 0,57 (95proc. PI 0,42-0,79), $p = 0,0006$, buvo traktuojamas kaip statistiškai nereikšmingas. Bendrojo išgyvenamumo medianos buvo nepasiektos abiejose grupėse. Svarbu atkreipti dėmesį, kad BI analizė buvo atliekama žymiai anksčiau (t. y. įvykus žymiai mažiau mirties įvykių) nei planuota pagal

statistinės analizės planą, o tai lemia sumažėjusią tyrimo galią ir atitinkamai išaugusią II tipo klaidos (klaidingai neigiamo rezultato), todėl BI rezultatai vertinami kritiškai ir nėra laikomi pagrindiniu kriterijumi, vertinant klinikinį veiksmingumą. Gyvenimo kokybė vertinta pagal EQ-5D-3D klausimyną statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

COMBI-AD klinikinio tyrimo įtraukimo kriterijai apribojo visų pacientų, sergančių IIIA stadijos melanoma, patekimą į klinikinį tyrimą. Į tyrimą buvo įtraukti tik tie IIIA stadijos pacientai, kurių metastazės limfmazgiuose diametras buvo > 1 mm (žr. **Esminės pastabos ir neaiškumai pareiškėjo pateiktiems duomenims**)

COMBI-AD tyrime pacientai buvę DT grupėje patyrė daugiau su gydymu susijusių nepageidaujamų reiškinių. Tyrimo metu taip pat užfiksuota daugiau sunkių nepageidaujamų reiškinių susijusių su gydymu DT grupėje (117 atvejų), nei placebo grupėje (17 atvejų). žr. **Esminės pastabos ir neaiškumai pareiškėjo pateiktiems duomenims**)

8. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Pagalbos onkologiniams ligoniams asociacija (POLA) pateikė užpildytą pacientų formą apie dabrafenibą ir trametinibą, skirtus III stadijos melanoma su BRAF V600 mutacija, adjuvantiniam gydymui po visiškos rezekcijos (priedas nr. 4).

9. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Gydytojų organizacijos Lietuvos onkologų draugija (LOD) ir Lietuvos onkologų chemoterapeutų draugija (LOCD) pateikė užpildytą gydytojų formą apie dabrafenibą ir trametinibą, skirtus III stadijos melanoma su BRAF V600 mutacija, adjuvantiniam gydymui po visiškos rezekcijos (priedas nr. 5 ir priedas nr. 7).

10. FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO APIBENDRINIMAS

Ekonominiame modelyje vertinamas lyginamų alternatyvų poveikis BRAF V600 mutacijai teigiamiems melanoma sergantiems pacientams, kuriems sėkmingai atlikta chirurginė naviko šalinimo operacija. Analizuojama pacientų populiacija atitinka siūlomą kompensuoti registruotą indikaciją.

Adjuvantinis kombinuotas gydymas trametinibu ir dabrafenibu yra lyginamas su stebėjimo ir laukimo taktika (SLT).

Analizė atliekama iš mokėtojo perspektyvos. Įtraukti iš privalomojo sveikatos draudimo fondo (PSDF) apmokami su sveikata susiję kaštai. Analizėje taikoma viso gyvenimo laiko perspektyva. Pasirinkta laiko perspektyva yra tinkama ir pagrįsta. Analizėje Pareiškėjas taikė 5 proc. diskontavimo koeficientą (Tarnyba papildomai atliko skaičiavimus su 3,5 proc. diskontavimo koeficientu).

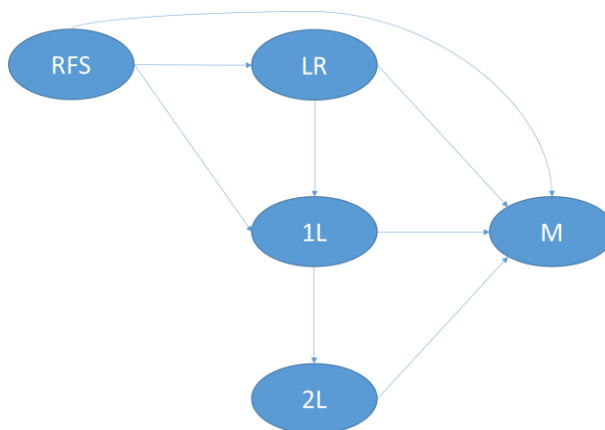
Ekonominiam vertinimui taikomi kaštų – efektyvumo ir kaštų - naudingumo ekonominio vertinimo metodai.

Modelis

Analizei taikomas nehomogeninis pusiau Markovo kohortos modelis (Pav. 1), kuriame būsenos priklauso nuo ligos progresavimo (ir laiko iki ligos progresavimo), anksčiau taikyto gydymo ir mirties tikimybių.

Vertinimui pateiktame modelyje yra šios sveikatos būklės:

- Būklė be ligos progresavimo (angl. *regression free survival*, RFS)
- Lokalus ligos progresavimas (angl. *local regression*, LR)
- Tolimos metastazės po pirmos eilės gydymo (1L)
- Tolimos metastazės po antros eilės gydymo (2L)
- Mirtis (M)



Pav. 1. Markovo kohortos modelio schema.

Perėjimo tarp būklių tikimybės. Šios tikimybės įvertintos remiantis COMBI-AD duomenimis. Modelyje tikimybės taikomos remiantis dviem metodais:

- kai tikimybės yra sąlygojamos gydymo metodo („gydymo metodui specifinės tikimybės“),
- kai tikimybės yra sąlygojamos sveikatos būsenos („būsenai specifinės tikimybės“).

Pareiškėjo atliktoje analizėje buvo taikomas alternatyvai specifiskas tikimybių parametru pasirinkimas, trūkstant paaiškinimo Pareiškėjo buvo prašyta argumentuoti kodėl buvo pasirinktas alternatyvai specifiskas tikimybių parametru pasirinkimas. Pareiškėjas atsakė, kad *gydymui specifiskas tikimybių pasirinkimas rekomenduojamas tais atvejais, kai galimas kelių terapijų parinkimas gydymo eigoje. Alternatyvai specifiskas tikimybių parametru pasirinkimas atitinka COMBI-AD klinikiniame tyrime taikytą metodiką, todėl yra tikėtina, kad rezultatai gauti naudojant šį tikimybių parametru pasirinkimą bus artimesni rezultatams stebėtiems klinikiniame tyrime – kuris atitiko Lietuvoje galiojančią klinikinę praktiką ir lygino dabrafenibo/trametinibo adjuvantinio gydymo efektyvumą su placebo.* Tarnyba įvertinusi Pareiškėjo atsakymą, bei rezultatus gautus atliekant modeliavimus taikant skirtingus pasirinkimus, Pareiškėjo pasirinkimą laiko tinkamu ir pagrįstu.

Nepageidaujamų reiškinių buvo dažnis įvertintas remiantis adjuvantinio gydymo tyrimo duomenimis.

Mirties tikimybės įvertintos tiek susijusios su gydymu, tiek mirtys dėl kitų priežasčių. Su gydymu susiję mirtys įvertintos COMBI-AD tyrimo duomenimis pagal IBLR ir ankstyvuosius BI duomenis bei jų skirstinius. Vertinant mirtis dėl kitų priežasčių buvo taikomos Lietuvos populiacijai specifinės išgyvenamumo tikimybės, paremtos Lietuvos populiacijai ir amžiui specifinėmis išgyvenamumo lentelėmis (2017 m. statistikos departamento duomenys).

Pateikto modelio lape „*Metastatic_duration*“ pateiktos pirmos ir antros eilės gydymo nutraukimo tikimybės, kai nustatytos metastazės. Tarnyba atkreipė Pareiškėjo dėmesį, kad pirmos eilės gydymo nutraukimo tikimybės yra lygios 0, su paaiškinimu, kad jos jau yra įskaiciuotos į gydymui taikomą

RDI. Atsižvelgiant į tai, kad gydymui, kai nustatytos metastazės, jau yra taikomas RDI, Pareiškėjo buvo prašoma paaiškinti, kaip buvo koreguotos antros eilės gydymo nutraukimo tikimybės.

Pareiškėjas atsakė, pateikdamas RDI šaltinius bei antros eilės gydymo nutraukimo tikimybių šaltinius. Tarnyba sutinka, kad RDI naudojimas gali pakeisti gydymo nutraukimo tikimybes ir pagal Pareiškėjo pateiktus duomenis, tokia metodika yra laikoma tinkama pirmos eilės metastazavusios melanomos gydymui.

Tačiau, nors Tarnyba ir sutinka su Pareiškėjo argumentacija, kad antros eilės gydymo nutraukimo tikimybės remiantis klinikiniais duomenimis yra didesnės, RDI ir gydymo nutraukimo tikimybių taikymas tuo pačiu metu išlieka neaiškus. Tai galimai padidina pacientų nutraukiančių gydymą dalį ekonominiame modelyje.

Klinikiniai įrodymai

Trametinibo ir dabrafenibo derinio sveikatai sukuriama nauda buvo vertinama remiantis klinikiniu tyrimu COMBI-AD.

Pareiškėjas prognozuojant ilgalaikio modeliavimo rezultatus remiantis COMBI-AD tyrimu, buvo sudaryti galimi regresijos modeliai, remiantis šiais aspektais:

- Apriboti vieno parametro modeliai (*restricted models*)
- Įvertinantys gydymo pogrupių sąsajas su kiekvienu parametru (*unrestricted models*)

Pareiškėjas nustatęs parametrinius skirstinius, kiekvienam modeliui buvo įvedami papildomi regresinio modelio parametrai, siekiant numatyti tam tikros gydomų pacientų frakcijos išgyjimą (arba ilgesnį išgyvenamumą), todėl šie duomenys modelyje buvo analizuojami atskirai. Todėl suformuojami trijų tipų modeliai:

- Kai nustatomas vienas parametras lemiantis pasveikusią frakciją (angl. *cure model*);
- Kai nustatomas vienas pradinis parametras bei grupių tarpusavio ryšys (angl. *cure restricted model*);
- Kai nustatomas grupių tarpusavio ryšys su kiekvienu parametru (angl. *cure unrestricted models*).

Parametrinių skirstinių atitikimas ir validumas prognostiniuose regresijos išgyvenamumo modeliuose nustatytas taikant Bajeso informacijos kriterijų (BIC). Remiantis BIC kriterijaus rezultatais taikomi šie parametriniai išgyvenamumo skirstiniai pagal Markovo modelyje numatytas ligos eigos stadijas:

Lentelė 2. Parametriniai išgyvenamumo skirstiniai Markovo modelyje

Būklė	Dabrafenib + Trametinib	Stebėjimas
RFS (adjuvanto)	Log-logistic Unrestricted Cure	Log-logistic Unrestricted Cure
LR	Log-logistic Unrestricted Cure	Log-logistic Unrestricted Cure
1L	Generalized F	Generalized F
2L	Lognormal	Lognormal

Tarnyba atkreipė Pareiškėjo dėmesį, kad nors Paraiškoje rašoma, kad prognozuojant ilgalaikio modeliavimo rezultatus (susijusius su ilgalaikiu išgyvenamumu, vėlesnės eilės gydymo poreiki bei jų kaštus) buvo taikyti parametriniai skirstiniai, kurių parinkimas buvo vertinamas pagal Bajeso informacijos kriterijų (angl. *Bayesian information criteria*, BIC). Pateikto modelio lape „*Survival*

Distributions_Para" yra įrašas, jog funkcijos buvo parenkamos ne tik pagal BIC, tačiau ir pagal vizualinį atitikimą (angl. *visual fit*), rizikos santykius bei klinikinį tikėtinumą. Todėl buvo prašyta pateikti apskaičiuotas BIC reikšmes bei paaiškinti prielaidas, kurios buvo taikytos renkantis parametrinius skirstinius. Pareiškėjas atsakydamas į šį klausimą pateikė detalų išgyvenimo tikimybių (angl. *survival probabilities*) skaičiavimo metodiką pagrindžiantį dokumentą, su skirtingų ekstrapoliacijai galimų naudoti funkcijų palyginimais, kartu pateikiant AIC ir BIC kriterijus. Vertinimo metu nustatyta, kad Pareiškėjo ekstrapoliacijoms pasirinkti modeliai yra tinkamesni vertinti nei apriboti vieno parametro modeliai ir sutinka, kad tokią informaciją pagrindžia tiek vizualinis atitikimas tiek ir BIC bei AIC.

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė

Su sveikata susijusios gyvenimo kokybės įvertinimui COMBI-AD tyrime naudotas EuroQol-5D klausimynas ir vizualinė analoginė skalė (VAS).

COMBI-AD EQ-5D duomenys buvo renkami atliekant pacientų atranką į klinikinį tyrimą, o vėliau kas tris mėnesius iki ligos progresavimo ar gydymo nutraukimo. Po gydymo pabaigos ir iki ligos progresavimo EQ-5D duomenys buvo renkami kas tris mėnesius iki 24 mėnesio ir kas 6 mėnesius po to.

Pareiškėjo teigimu ligos recidyvas abiejose gydymo grupėse buvo susijęs su reikšmingu gyvenimo kokybės pablogėjimu. VAS rodmuo ligos recidyvo metu statistiškai reikšmingai sumažėjo abiejose gydymo grupėse (vidutinis skirtumas [prieš ir po recidyvo]: dabrafenibo ir trametinibo grupėje (-6,02, $p = 0,003$), placebo grupėje (-6,84, $P < 0,001$). Statistiškai reikšmingas naudingumo balų sumažėjimas po ligos recidyvo taip pat stebėtas abiejose tyrimo grupėse: dabrafenibo ir trametinibo (-0,0626, $P < 0,001$); placebo (-0,0748; $P < 0,001$).

Remiantis paciento lygmens duomenimis EQ-5D naudingumo koeficientai iš COMBI-AD bei CheckMate 066 klinikinių tyrimų.

Lentelė 5. EQ-5D naudingumo koeficientai naudoti ekonominėje analizėje

Ligos stadija*	Koeficientas	Šaltinis
RFS kai gydoma	0,854	COMBI-AD tyrimo duomenimis
RFS kai negydoma	0,869	COMBI-AD tyrimo duomenimis
LR	0,836	COMBI-AD tyrimo duomenimis
Pirmos eilės gydymas esant metastazėms	0,732	COMBI-V tyrimo duomenimis
Antros eilės gydymas esant metastazėms	0,658	CheckMate 066 tyrimo duomenimis

Vertinant gyvenimo kokybės praradimus dėl nepageidaujamų reiškinių (NR) buvo atsižvelgta tik į hipertenzijos ir karščiavimo (pireksijos) sukeltus gyvenimo kokybės praradimus (tik šie 3-4 laipsnio NR buvo nustatyti daugiau nei 5 proc. pacientų), nors kaštai buvo vertinami visiems 3-4 laipsnio NR, kurie pasireiškė daugiau nei 1 proc. klinikinio tyrimo COMBI-AD pacientų. Pareiškėjo buvo prašyta papildomai argumentuoti kodėl gyvenimo kokybes praradimai buvo vertinti ne visiems į analizę įtrauktiems NR.

Pareiškėjas atsakė, kad visi gyvenimo kokybės praradimai dėl nepageidaujamų reiškinių gydymui dabrafenibu ir trametinibu bei stebėjimui įtraukti į bendrus gyvenimo kokybės įverčius gautus COMBI-AD klinikinio tyrimo metu. Pateikto modelio lape „Disutilities_AE“ įtraukti gyvenimo

kokybės praradimai naudojami, tuo atveju, kai palyginimas vykdomas su kitomis adjuvantinėmis terapijomis (palyginamųjų terapijų sukeltiems gyvenimo kokybės praradimams įvertinti), kurios šiuo metu Lietuvos klinikinėje praktikoje nėra taikomos, todėl šis parametras pateiktiems skaičiavimams nėra aktualus.

Vaistinių preparatų ir paslaugų kaštai

Vaistų kainos analizėje taikomos pagal VLK kompensuojamųjų vaistų kainyną arba gamintojo deklaruotą/taikomą kainą, kai vaistas nėra kompensuojamas. Dozavimo režimai ir vaistinių preparatų poreikis šioje analizėje atitinka vaistų dozavimą klinikiniuose tyrimuose.

Pareiškėjas vertindamas sveikatos paslaugų kaštus naudojami SAM ir VLK įsakymais nustatytais ambulatorinių ir stacionarinių paslaugų įkainiais. Vertinant stacionarinio gydymo kaštus, kaina nustatyta pagal DRG metodą įvertinant kaštus pagal 2018 metais suteiktas paslaugų apimtis ir 2019 metais taikomą DRG bazinę kainą ir koeficientus.

Vertinant paslaugų poreikį esant adjuvantiniam gydymui ir ligai toliau progresuojant Pareiškėjas taikė klinikinio tyrimo COMBI-AD duomenimis grįstas prielaidas, kad esant adjuvantiniam gydymui paslaugų apimtys (ir kaštai) padidėja pradinio laikotarpiu, kadangi paslaugų poreikis yra didesnis (1-12 mėn), tačiau toliau analizėje paslaugų apimtys iš esmės nesiskiria tol kol liga neprogresuoja. Ligos progresavimo atveju, paslaugų apimtys vertinamos pagal COMBI-AD klinikinio tyrimo duomenis papildomai įvertinant į tai kokia ligos stadija (Lentelė 11).

Lentelė 11. Paslaugų apimtys ligai progresuojant

Paslaugos	Paslaugos teikiamos (%)
Lokalus ligos progresavimas	
Onkologo konsultacija	100%
Onkologijos paslauga	90%
Radiologijos tyrimai	100%
Tolimos metastazės po pirmos eilės gydymo	
Dienos stacionaro paslaugos	100%
Stacionarizavimas	17%
Laboratoriniai tyrimai	100%
Radiologiniai tyrimai	100%
Tolimos metastazės po antros eilės gydymo	
Dienos stacionaro paslaugos	100%
Stacionarizavimas	58%
Laboratoriniai tyrimai	90%
Radiologiniai tyrimai	100%

Paraiškoje Pareiškėjas vertinant NR gydymo kaštus į analizę įtraukė 3-5 lygmens NR stebėtus COMBI-AD klinikinio tyrimo metu (Lentelė 4). Buvo daryta prielaida, kad esant NR pacientas gauna atitinkamos srities II lygio specialisto konsultaciją, kurios įkainis pagal VLK patvirtintus įkainius - 15,26 Eur. Šis įkainis buvo dauginamas iš tikimybės jog komplikacija pasireišk vertinamųjų alternatyvų grupėse, bei gauti rezultatai sumuojami, gaunant bendrus komplikacijų gydymo kaštus. Taikoma, kad komplikacijos pasireiškia tik per 12 mėn. nuo adjuvantinio gydymo pradžios.

Po išsamaus Paraiškos vertinimo, Tarnyba atkreipė pareiškėjo dėmesį, kad vertinant NR gydymui reikalingus kaštus, į juos įtrauktos tik vienkartinės atitinkamos srities II-o lygio specialisto

konsultacijos. Atsižvelgiant į tai, kad į analizę įtraukti tik 3-4 laipsnio NR, kurių gydymui gali būti reikalingas stacionarinis gydymas, buvo prašyta argumentuoti, kodėl šių NR gydymo kaštams įvertinti nebuvo naudojami kaštai apskaičiuoti pagal DRG metodiką arba pateikti analizės rezultatus vertinant NR gydymo kaštus pagal DRG metodiką.

Atsakydamas į šią pastabą Pareiškėjas pateikė atnaujintus skaičiavimus, kuriuose NR gydymo kaštai buvo vertinami pagal DRG metodiką, darant prielaidą, kad esant 3-5 sunkumo lygmenis NR pacientas bus gydomas stacionaro sąlygomis. Šie įkainiai buvo dauginami iš tikimybės jog komplikacija pasireikš vertinamųjų alternatyvų grupėse, bei gauti rezultatai sumuojami, gaunant bendrus komplikacijų gydymo kaštus. Taikoma, kad komplikacijos pasireiškia tik per pirmus 12 mėn. nuo adjuvantinio gydymo pradžios.

Tarnyba iš esmės sutinka su atliktomis skaičiavimų korekcijomis. Atkreipiamas dėmesys, kad NR vertinami tik 12 mėn. nuo gydymo pradžios, galimas teorinis NR poveikio nuvertinimas, tačiau atsižvelgiant į tai, kad maksimali gydymo dabrafenibu trametinibu trukmė yra 12 mėn., bei į tai, kad pateiktame modelyje SLT šakoje NR įvykių tikimybės yra mažesnės nei dabrafenibo/trametinibo grupėje, o esminiai skirtumai tarp palyginamųjų alternatyvų yra stebimi būtent per pirmus 12 mėn. Tarnyba formuoja išvadą, kad ilgesnė NR kaštų vertinimo trukmė nekeistų vertinimo rezultatų.

Rezultatai

Įprastinio atvejo analizė

Vertinant išgyvenamumą pacientai laimi xxx (arba xxx taikant 5 proc. metinę diskonto norma) papildomus gyvenimo metus, o vertinant QALY pacientai papildomai laimi xxx (arba xxx taikant 5 proc. metinę diskonto norma) papildomus QALY (Lentelė 12). Kombinuoto gydymo tiek išgyvenamumo, tiek QALY nauda gaunama dėl ligos progresavimo dažnio pokyčių. O vertinant kombinuoto adjuvantinio gydymo dabrafenibo ir trametinibo deriniu kaštus su klinikinio stebėjimo kaštais pagrindinis komponentas, abejoms alternatyvoms yra medikamentiniam gydymui ir vaistų administravimui patiriamos išlaidos, atitinkamai xxx Eur ir xxx.

Atitinkamai inkrementinio kaštų efektyvumo rodiklis (ICER) yra xxx Eur vieneriems papildomiems gyvenimo metams, o inkrementinio kaštų naudingumo rodiklis (ICER) yra xxx Eur vieneriems papildomiems kokybiškiems gyvenimo metams(QALY).

Lentelė 15. Pagrindinių farmakoekonominės analizės rezultatų suvestinė

Rodikliai	Rezultatas (50 metų), diskontuota 5 proc,			
	Dabrafenib + Trametinib	Stebėjimas	Skirtumas	ICER, EUR
Bendri kaštai, EUR	xxx	90 018	xxx	-
Laimėti gyvenimo metai	xxx	8.32	xxx	xxx
Laimėti QALY	xxx	6.56	xxx	xxx

Tarnyba pakartojo Pareiškėjo pateiktos analizės rezultatus atnaujinusi vaistinių preparatų bei sveikatos paslaugų įkainius taikant 5 proc. arba 3.5 proc. diskontavimo koeficientus. Kiti analizės parametrai nebuvo keisti. Pagal atliktus skaičiavimus atnaujintomis kainomis, rezultatai išlieka panašūs į gautus Pareiškėjo, nors mažinant diskontavimo koeficientą, ICER mažėja, t. y. dabrafenibo ir trametinibo derinys demonstruoja didesnę kaštų efektyvumo bei naudingumo rodiklį. Detalus rezultatai pateikti 17 ir 18 lentelėse.

Lentelė 1. Pagrindinių farmakoekonominės analizės rezultatų suvestinė (atnaujintos kainos)

Rodikliai	Rezultatas (50 metų), diskontuota 5 proc,			
	Dabrafenib + Trametinib	Stebėjimas	Skirtumas	ICER, EUR
Bendri kaštai, EUR	xxx	87 774	xxx	-
Laimėti gyvenimo metai	xxx	8,32	xxx	xxx
Laimėti QALY	xxx	6,56	xxx	xxx

Lentelė 16. Pagrindinių farmakoekonominės analizės rezultatų suvestinė (atnaujintos kainos)

Rodikliai	Rezultatas (50 metų), diskontuota 3,5 proc,			
	Dabrafenib + Trametinib	Stebėjimas	Skirtumas	ICER, EUR
Bendri kaštai, EUR	xxx	94 062	xxx	-
Laimėti gyvenimo metai	xxx	9,46	xxx	xxx
Laimėti QALY	xxx	7,43	xxx	xxx

Analizė taikant prieinamumo gerinimo schemą (PGS)

Pareiškėjui atlikus skaičiavimus su vaistinių preparatų kainomis kai yra taikoma PGS, atnaujinti kaštų skaičiavimai pateikti 17 lentelėje.

Lentelė 17. Bendri adjuvantinio kombinuoto gydymo dabrafenibo ir trametinibo deriniu kaštai pagal ligos eigos stadijas (per 50 stebėjimo metų) taikant PGS

Viso kaštai pagal ligos stadijas	Dabrafenibas + Trametinibas EUR	Stebėjimas, EUR	Skirtumas, EUR
<i>Be ligos progresavimo</i>	xxx	1 039	xxx
<i>Lokalus ligos progresavimas</i>	xxx	715	xxx
<i>1-ės metastazės</i>	xxx	57 734	xxx
<i>2-ės metastazės</i>	xxx	13 115	xxx
Viso sveikatos priežiūros kaštai	xxx	72 602	xxx

Taikant PGS inkrementinio kaštų efektyvumo rodiklis (ICER) yra xxx Eur vieneriems papildomiems gyvenimo metams. Inkrementinio kaštų naudingumo rodiklis (ICER) yra xxx Eur vieneriems papildomiems kokybiškiems gyvenimo metams(QALY).

Lentelė 18. Pagrindinių farmakoekonominės analizės rezultatų suvestinė taikant PGS

Rodikliai	Rezultatas (50 metų), diskontuota 5 proc,			
	Dabrafenib + Trametinib	Stebėjimas	Skirtumas	ICER, EUR
Bendri kaštai, EUR	xxx	72 602	xxx	xxx
Laimėti gyvenimo metai	xxx	8,32	xxx	xxx
Laimėti QALY	xxx	6,56	xxx	xxx

Tarnyba atnaujino skaičiavimus, taikant atnaujintas vaistinių preparatų ir paslaugų kainas, rezultatai pateikti 18 ir 19 lentelėse. Pagal atliktus skaičiavimus atnaujintomis kainomis, rezultatai demonstruoja geresnius dabrafenibo ir trametinibo derinio kaštų efektyvumo bei naudingumo rodiklius.

Lentelė 18. Pagrindinių farmakoeconominių analizės rezultatų suvestinė taikant PGS (atnaujintos kainos)

Rodikliai	Rezultatas (50 metų), diskontuota 5 proc,			
	Dabrafenib + Trametinib	Stebėjimas	Skirtumas	ICER, EUR
Bendri kaštai, EUR	xxx	70 962	xxx	xxx
Laimėti gyvenimo metai	xxx	8,32	xxx	xxx
Laimėti QALY	xxx	6,56	xxx	xxx

Lentelė 19. Pagrindinių farmakoeconominių analizės rezultatų suvestinė taikant PGS (atnaujintos kainos)

Rodikliai	Rezultatas (50 metų), diskontuota 3,5 proc,			
	Dabrafenib + Trametinib	Stebėjimas	Skirtumas	ICER, EUR
Bendri kaštai, EUR	xxx	75 976	xxx	xxx
Laimėti gyvenimo metai	xxx	9,46	xxx	xxx
Laimėti QALY	xxx	7,43	xxx	xxx

Tarnybos atlikti skaičiavimai

Atsižvelgiant, kad BRAF testavimas yra apmokamas ne iš PSDF biudžeto lėšų, tarnyba atliko skaičiavimus neįtraukdama BRAF testų kainų. Rezultatai taikant 5 ir 3,5 proc. diskontavimo koeficientus pateikti 20 ir 21 lentelėse. Šis analizės pasirinkimų pakeitimas nežymiai sumažina nustatytas ICER reikšmes.

Lentelė 20. Pagrindinių farmakoeconominių analizės rezultatų suvestinė taikant PGS

Rodikliai	Rezultatas (50 metų), diskontuota 5 proc,			
	Dabrafenib + Trametinib	Stebėjimas	Skirtumas	ICER, EUR
Bendri kaštai, EUR	xxx	70 868	xxx	xxx
Laimėti gyvenimo metai	xxx	8,32	xxx	xxx
Laimėti QALY	xxx	6,56	xxx	xxx

Lentelė 21. Pagrindinių farmakoeconominių analizės rezultatų suvestinė taikant PGS

Rodikliai	Rezultatas (50 metų), diskontuota 3,5 proc,			
	Dabrafenib + Trametinib	Stebėjimas	Skirtumas	ICER, EUR
Bendri kaštai, EUR	xxx	70 868	xxx	xxx
Laimėti gyvenimo metai	xxx	8,32	xxx	xxx
Laimėti QALY	xxx	6,56	xxx	xxx

Siekiant įvertinti galimus neapibrėžtumus dėl antros eilės metastazavusios melanomos gydymo nutraukimo tikimybių, buvo atlikti skaičiavimai, taikant prielaidą, kad gydymo nutraukimo tikimybės bus lygios 0, tačiau nekeičiant Pareiškėjo nustatytų RDI. Tokiu atveju tas pats RDI buvo taikomas ir pirmos ir antros eilės metastazavusios melanomos gydymui. Pagal atliktus skaičiavimus (22 ir 23 lentelės), net ir neatsižvelgiant į papildomas tolimesnių eilų metastazavusios melanomos gydymo

nutraukimo tikimybės, dabrafenibo ir trametinibo derinys pademonstruoja kaštų naudingumą pagal nustatytas referencines kaštų naudingumo vertes.

Lentelė 22. Pagrindinių farmakoekonominės analizės rezultatų suvestinė taikant PGS

Rodikliai	Rezultatas (50 metų), diskontuota 5 proc,			
	Dabrafenib + Trametinib	Stebėjimas	Skirtumas	ICER, EUR
Bendri kaštai, EUR	xxx	104 959	xxx	
Laimėti gyvenimo metai	xxx	8,32	xxx	xxx
Laimėti QALY	xxx	6,56	xxx	xxx

Lentelė 23. Pagrindinių farmakoekonominės analizės rezultatų suvestinė taikant PGS

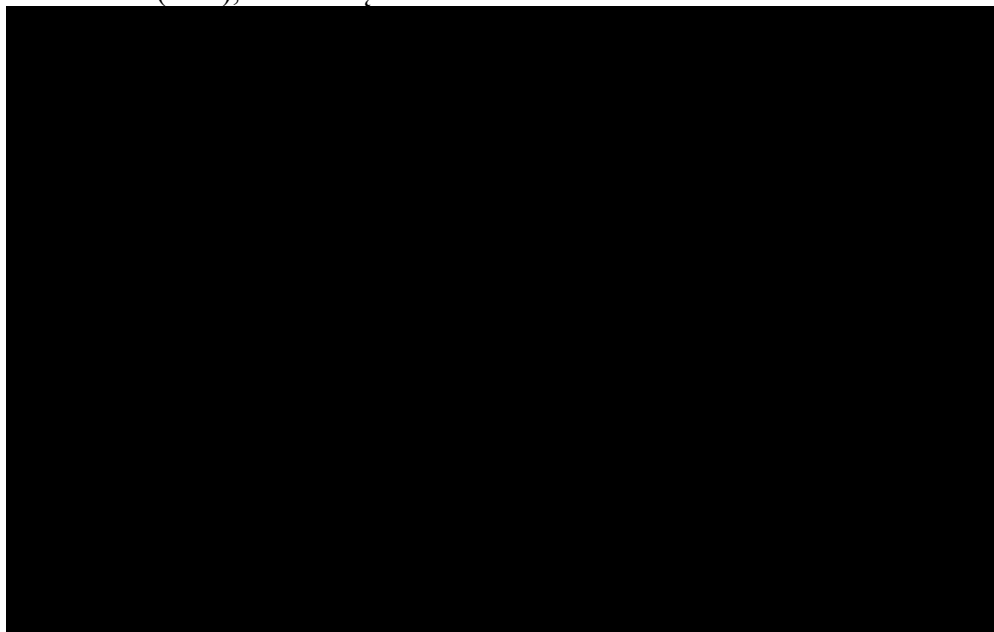
Rodikliai	Rezultatas (50 metų), diskontuota 3,5 proc,			
	Dabrafenib + Trametinib	Stebėjimas	Skirtumas	ICER, EUR
Bendri kaštai, EUR	xxx	113 765	xxx	xxx
Laimėti gyvenimo metai	xxx	9,46	xxx	xxx
Laimėti QALY	xxx	7,43	xxx	xxx

Pagal atliktus skaičiavimus siūlomo kompensuoti vaistinio preparato kaštų naudingumas atitinka referencinę naudingumo vertę taikant PGS.

Pareiškėjas pateikė vienveiksę (deterministinę) jautrumo analizę (JA), siekiant iširti taikytų prielaidų, susijusių su pagrindinėmis modelio parametrų vertėmis, poveikį ICER. Parametrai, įtraukti į tornado grafiką, buvo koreguoti +/- 20%, kad būtų galima įvertinti santykinį šių parametrų poveikį ICER įverčiams, išskyrus LR naudingumo vertes, kurios kinta pagal apskaičiuotą 95% PI.

Įprastinio atvejo JA

Remiantis vienveiksės JA duomenimis, didžiausią įtaką nustatytam ICER rezultatui turi rizikų santykis (angl. *hazard ratio*) taikomas IBLR kreivėms adjuvantinio gydymo (RFS) stadijoje, reikšmės svyruoja xxx Eur – xxx Eur už QALY. Toliau, svarbiausias buvo santykinis dozės intensyvumo rodiklis (RDI), bei vaistų kainos.



Paveikslas 1. Įprastinio atvejo vienveiksnė JA

JA, kai taikoma PGS

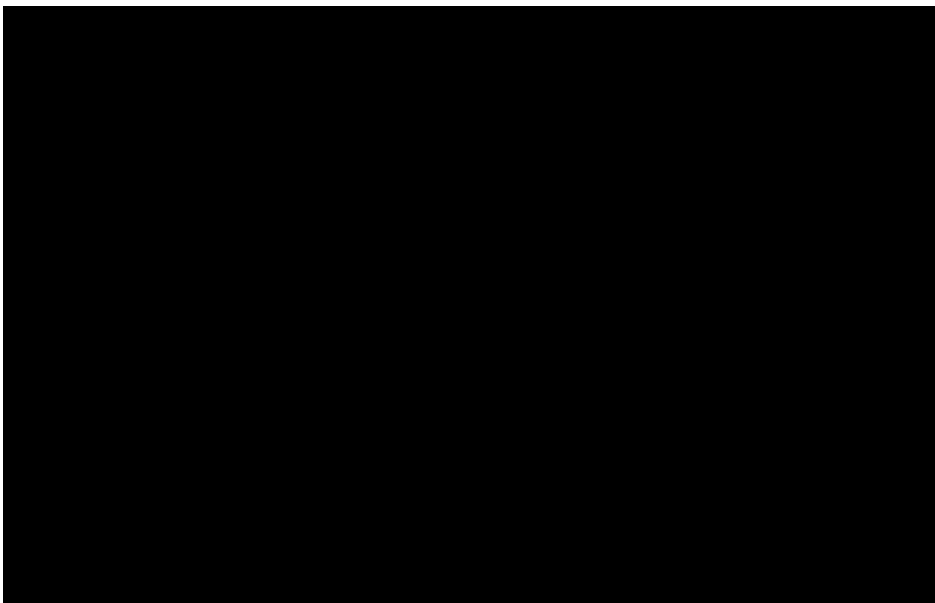
Remiantis vienveiksnės JA duomenimis, taikant PGS, kintamieji demonstruojantys didžiausią ICER jautrumą išlieka tie patys: didžiausią įtaką nustatytam ICER rezultatui turi rizikų santykis taikomas IBLR kreivėms adjuvantinio gydymo (RFS) stadijoje, reikšmės svyruoja xxx Eur – xxx Eur už QALY. Toliau, svarbiausias buvo RDI bei vaistų kainos.



Paveikslas 6. Vienveiksnė JA kai taikoma PGS

Pagal Pareiškėjo atliktos analizės rezultatus, taikant PGS, su visais vertintais kintamaisiais ICER atitinka referencinę kaštų naudingumo vertę. Tarnybos atlikta JA, taip pat pademonstruoja panašius rezultatus (atnaujinus kainas ICER šiek tiek sumažėja, ICER svyravimai priklausomai nuo kintamųjų ženkliau nekinta).

Paveikslas 7. Tarnybos atlikta vienveiksnė JA kai taikoma PGS



11. IŠVADA

TV vertinimo išvada:

Pagal Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymą Nr. 159 „Dėl Ligu, vaistinių preparatų, medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“;

Siūlomo kompensuoti vaistinio preparato palyginamasis efektyvumas yra didesnis

Siūlomo kompensuoti vaistinio preparato klinikinis veiksmingumas yra įvertintas kaip pagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinicine praktika;

FE vertinimo išvada:

Pagal Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymą Nr. 159 „Dėl Ligu, vaistinių preparatų, medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“;

Siūlomo kompensuoti vaistinio preparato kaštų naudingumas atitinka referencinę naudingumo vertę taikant PGS.

12. REKOMENDACIJA

Pagal Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymą Nr. 159 „Dėl Ligu, vaistinių preparatų, medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“;

Rekomenduojama **kompensuoti** vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją, taikant PGS, dėl didesnio palyginamojo efektyvumo ir gydymo sukuriamos papildomos naudos pacientų sveikatai, lyginant su įprasta klinicine praktika, ir atitiktis referencinei naudingumo vertei.

13. PRIEDAI

Priedas Nr. 1. Literatūros sąrašas, 3 lapai;

Priedas Nr. 2. Vaistinio preparato klinikinio vertinimo protokolas, 29 lapai;

Priedas Nr. 3. Vaistinio preparato ekonominio vertinimo protokolas, 28 lapai;

Priedas Nr. 4. Standartizuota forma pacientų organizacijų pozicijai pateikti (POLA), 4 lapai;

Priedas Nr. 5. Standartizuota forma gydytojų organizacijų pozicijai pateikti (LOD), 5 lapai;

Priedas Nr. 6. Standartizuota forma gydytojų organizacijų pozicijai pateikti (LOCD), 4 lapai;

Priedas Nr. 7. LOD atsakymas į VVKT kreipimąsi, 5 lapai;

Priedas Nr. 8. Pareiškėjo atsakymai į išsamaus vertinimo metu kilusius klausimus, 11;

Priedas Nr. 9. Prognozuojamų privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto išlaidų apskaičiavimo protokolas, 4 lapai.

Priedas Nr. 10. Pareiškėjo atsakymas dėl BRAF V600 testavimo, 1 lapas;

Priedas Nr. 11. Vaistinių preparatų prieinamumo gerinimo schema, 3 lapai.

Priedas Nr. 12. Pareiškėjo atsakymas dėl PGS, 1 lapas;