

PATVIRTINTA
Lietuvos Respublikos
sveikatos apsaugos ministro
2015 m. kovo 27 d.
įsakymu Nr. V-445

(Siūlomo įrašyti į kompensavimo sąrašus vaistinio preparato farmakoeconomines
vertės nustatymo protokolo forma)

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

2015-05-06

(data)

Vilnius

(sudarymo vieta)

Vertinimas

pirminis
patikslintas

data ir Nr. Paskutinio vertinimo protokolo, kuris tikslinamas,

I. DUOMENYS APIE PARAIŠKĄ

1.1	Paraiškos registracijos data ir numeris	2015-02-02 Nr. 9-3404
1.2	Pareiškėjas	UAB „GlaxoSmithKlineLietuva“
1.3	Vaistinio preparato gamintojas	Glaxo Group Ltd (Jungtinė Karalystė)

II. DUOMENYS APIE VAISTINĮ PREPARATĄ

2.1	Vaistinio preparato bendrinis pavadinimas	Lapatinibum	
2.2	Vaistinio preparato ATC kodas	L01XE07	
2.3	Vaistinio preparato pavadinimas	Tyverb	
2.4	Vaistinio preparato forma	Vaistinio preparato stiprumas	Vaistinio preparato dozuočių skaičius pakuotėje
2.4.1	Plėvele dengtos tabletės	250 mg	N70
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"/>	90 proc. <input type="checkbox"/>
		80 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
			Suaugusių pacienčių, kurioms diagnozuotas krūties vėžys, kurio ląstelėse nustatyta padidėjusi HER2 (ErbB2) ekspresija, gydymas Tyverb kartu su kapecitabinu ligonėms, sergančioms pažengusiu ar metastazavusiu vėžiu, kuris progresuoja po ankstesnio gydymo antraciklinais ir taksanais ir, esant metastazėms, po gydymo trastuzumabu
3.3.2			
3.3.3			

*Duomenys pagal paraišką įrašyti vaistinių preparatų 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, su skyrimo sąlyga - Suaugusių pacienčių, kurioms diagnozuotas krūties vėžys, kurio ląstelėse nustatyta padidėjusi HER2 (ErbB2) ekspresija, gydymas Tyverb kartu su kapecitabinu ligonėms, sergančioms pažengusiu ar metastazavusiu vėžiu, kuris progresuoja po ankstesnio gydymo antraciklinais ir taksanais ir, esant metastazėms, po gydymo trastuzumabu
6.2	Gydymo rezultatų pagrįstumas ir šaltiniai	Farmakoekonominė analizė paremta klinikiniais tyrimais: Gever (2007) . <i>Lapatinibum</i> derinio su <i>Capecitabinum</i> veiksmingumas ir saugumas buvo tiriamas atliekant atsitiktinių imčių III fazės tyrimą, kuriame dalyvavo krūties vėžiu sergančios ligonės, kurių bendra būklė buvo gera. Tyrime dalyvavusios pacientės sirgo lokaliai pažengusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu, auglių ląstelėse nustatyta padidėjusi HER2 ekspresija, auglys progresavo po anksčiau taikyto gydymo taksanais, antraciklinais ir <i>Trastuzumabum</i> . 324 pacientės atsitiktinai buvo suskirstytos į dvi grupes – vienos grupės pacientės buvo gydomos <i>Lapatinibum</i> po 1250 mg vieną kartą per parą (nepertraukiamai) kartu su <i>Capecitabinum</i> (2000 mg/m ² per parą 1–14 dienomis kas 21 dieną), kitos grupės pacientės buvo gydomos vienu <i>Capecitabinum</i> (2000 mg/m ² per parą 1–14 dienomis kas 21 dieną). Pirminis atskaitos taškas buvo laikas iki ligos progresavimo, nustatytas nepriklausomų vertintojų. Tyrimas buvo sustabdytas, remiantis patikslinta tarpine analize, kuri parodė laiko iki ligos progresavimo pagerėjimą (51% sumažėjo ligos progresavimo pavojus) pacientėms, kurios vartojo <i>Lapatinibum</i> kartu su <i>Capecitabinum</i> . Vidutinis laikas iki ligos progresavimo <i>Lapatinibum+Capecitabinum</i> grupėje buvo 8,4 mėnesiai ir <i>Capecitabinum</i> grupėje – tik 4,4 mėnesiai, p<0.0001. <i>Lapatinibum+Capecitabinum</i> grupėje bendras išgyvenamumas buvo 76,5 savaitės, <i>Capecitabinum</i> grupėje – tik 65,9 savaitės. Vaistų deriniu gydytoje ligonų grupėje 4 (2%) atvejais liga progresavo centrinėje

nervų sistemoje, o vien *Capecitabinum* gydytų ligonių grupėje – 13 (6%), ($p = 0,0445$). Šie rezultatai buvo pasiekti be reikšmingo toksiškumo ir šalutinių kardiologinių simptomų padidėjimo.

Cameron (2008). Ankstesnio tyrimo pratęsimas ir patikslinti rezultatai. 399 pacientės atsitiktinai buvo suskirstytos į dvi grupes – vienos grupės pacientės buvo gydomos *Lapatinibum* po 1250 mg vieną kartą per parą (nepertaukiamai) kartu su *Capecitabinum* (2000 mg/m² per parą 1–14 dienomis kas 21 dieną), kitos grupės pacientės buvo gydomos vienu *Capecitabinum* (2000 mg/m² per parą 1–14 dienomis kas 21 dieną). Pirminis atskaitos taškas buvo laikas iki ligos progresavimo, nustatytas nepriklausomų vertintojų. Laiko iki progresavimo rizika HR-0,57; $p < 0,001$ (gydant su *Lapatinibum* vidutinis laikas iki progresavimo 6,2 mėn., gydant tik *Capecitabinum* – 4,3 mėn.). Padidėjo išgyvenamumo tendencija HR-0,78; $p = 0,177$. Gauta statistiškai patikima smegenų metastazių prevencija 4 vs 13; $p = 0,043$. Buvo padaryta išvada, kad *Lapatinibum* kartu su *Capecitabinum* yra efektyvus ir saugus gydant lokaliai pažengusį ar metastazavusį krūties vėžį, kai auglių ląstelėse nustatyta padidėjusi HER2 ekspresija, auglys progresavo po anksčiau taikyto gydymo taksanais, antraciklinais ir *Trastuzumabum*.

I eilės gydymas.

Johnston (2009). Randomizuotas, dvigubai aklas, multicentrinis, placebo kontroliuojamas tyrimas. Moterims po menopauzės sergančioms metastazavusiu krūties vėžiu ir negydytomis chemoterapija buvo paskirtas gydymas *Letrozolum* 2,5 mg parai ir *Lapatinibum* 1500 mg parai arba *Letrozolum* 2,5 mg parai ir placebo. Pirminis vertinimo rodiklis buvo laikas iki ligos progresavimo. Išgyvenamumas be ligos progresavimo HER2 pozityviems pacientams skiriant *Lapatinibum* buvo 8,2 mėn., skiriant placebo 3,0 mėn., $p < 0,019$. Klinikinė nauda (atsakas į gydymą ar stabili liga > 6 mėn.) skiriant gydymą su *Lapatinibum* buvo nustatyta 48% pacientų, skiriant placebo – 29% pacientų, $p < 0,03$. Buvo padaryta išvada, kad *Lapatinibum* su *Letrozolum* skiriant pirmos eilės krūties vėžio su padidėjusia HER2 ekspresija gydymui reikšmingai padidina išgyvenamumą be ligos progresavimo bei padidina pacientų klinikinę naudą.

Klinikiniai tyrimai tinkami vertinti *Lapatinibum*

		farmakoeconominę vertę, tačiau atliekant kaštų minimizavimo analizę nėra jai vadovaujama.																					
		(Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/>																					
6.3	Ekonominio modelio prielaidos ir pradiniai duomenys																						
6.3.1	Pasirinkta farmakoeconominės analizės rūšis	Kaštų minimizavimas <input checked="" type="checkbox"/> Kaštų efektyvumas <input type="checkbox"/> Kaštų naudingumas <input type="checkbox"/> (Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/>																					
6.3.2	Pasirinktos lyginamosios alternatyvos	_Palyginimas atliktas tik su gydymo schemomis, kuriose yra įtrauktas Trastuzumabas, tuo tarpu siūloma skyrimo sąlyga – po gydymo trastuzumabu. Palyginimas su gydymu Capecitabinum nėra atliktas iš viso. Klinikiniuose tyrimuose, kuriais remiamasi farmakoeconominėje analizėje, iš viso nėra Lapatinibum palyginimo su Trastuzumabum _____ _____ _____ _____ _____ (Nurodyti argumentus) Tinkamai <input type="checkbox"/> Netinkamai <input checked="" type="checkbox"/>																					
6.3.3	Pasirinktų alternatyvų gydymo dozė, paslaugos, trukmė ir kainos	_____ _____ _____ _____ _____ (Nurodyti argumentus) <table style="width: 100%; border: none;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Tinkamai</th> <th style="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 type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Vaistų ar gydymo paslaugų kaina</td> <td style="text-align: center;"><input 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 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> </tbody> </table>		Tinkamai	Netinkamai	Nepakankamas vertinimo laikotarpis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vaistų ar gydymo paslaugų kaina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vaistų dozavimas ir trukmė	<input 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																					
Nepakankamas vertinimo laikotarpis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
Vaistų ar gydymo paslaugų kaina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
Vaistų dozavimas ir trukmė	<input 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	_____ _____ _____ _____ _____ (Pasirinktas vertinimo rodiklis, jo atiktis terapijos tikslams) Tinkamai <input type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/>																					
6.5	Kaštai	_____																					

		Įvertinti	Neįvertinti
		Medikamentinio gydymo <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Nemedikamentinio gydymo <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Nemedicininiai kaštai <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Patiriami kaštų vertinami:	
		(Nurodyti argumentus)	
		Tinkamai <input type="checkbox"/>	Netinkamai <input type="checkbox"/>
6.6	Gydymo rezultatų ir kaštų ryšys (ar įvertinami visi kaštai gydymo rezultatams pasiekti)		
		(Nurodyti argumentus)	
		Tinkamai <input type="checkbox"/>	Netinkamai <input type="checkbox"/>
6.7	Analizės pakartojamumas		
		(Nurodyti argumentus)	
		Tinkamai <input type="checkbox"/>	Netinkamai <input type="checkbox"/>
6.8	Analizės tinkamumas vertinti		
		Galimas <input type="checkbox"/>	Negalimas <input type="checkbox"/>
		(Nurodyti argumentus)	
6.9	Analizės rezultatai		
		Tinkamai <input type="checkbox"/>	Netinkamai <input type="checkbox"/>
6.10	Analizės rezultatų vertinimas ir išvada		
		(Analizės rezultato / rodiklio kokybinis vertinimas ir palyginimas su ribinėmis vertėmis)	

- Įrodyta didesnė farmakoekonominė nauda negu alternatyvaus gydymo (nesant alternatyvaus gydymo – lyginant su gydymo netaikymu) ir farmakoekonominė analizė neturi trūkumų arba turi neesminius trūkumus – 4,5 balo;
- farmakoekonominė nauda panaši kaip ir alternatyvaus gydymo (nesant alternatyvaus gydymo – lyginant su gydymo netaikymu) ir farmakoekonominė analizė turi neesminius trūkumus – 3 balai;
- neįrodyta didesnė ar panaši farmakoekonominė nauda ir farmakoekonominė 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		
7.1.2		
7.1.3		

VIII. FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO IŠVADA

Farmakoekonominė vertė balais –
Komentaras

Farmakoekonominė vertė nenustatyta, nes

1. Pareiškėjas turėtų patikslinti kainas, kadangi yra ženklūs neatitikimai.
2. Pareiškėjas turėtų patikslinti farmakoekonominę analizę, kadangi pateikia klinikinius tyrimus, kuriuose yra lyginamas Lapatinibum ir Capecitabinum derinio efektyvumas su Capecitabinum monoterapija, o kaštų minimizavimo analizė atliekama lyginant su gydymo schemomis, kuriose yra naudojamas Trastuzumabas, nežiūrint į tai, kad pageidaujama indikacija gydyti Lapatinibum – po nesėkmingo gydymo Trastuzumabum.
3. Pageidautina, kad pareiškėjas pagrįstu, kuo vadovaujantis nurodoma, kad gydymas *Lapatinibum+Capecitabinum* pacientas gyvena 0,857 pilnaverčio gyvenimo metus (QALY), skiriant tik *Capecitabinum* – 0,686 QALY, nes toje pačioje farmakoekonominėje analizėje nurodoma, kad gydymas *Lapatinibum+Capecitabinum* lyginant su *Capecitabinum* prailgina išgyvenamumą tik 2,47 mėn.

LR SA (pareigos) aptarnaujantis
Farmakoekonomikos ir vaistų kainodaros
skyriaus vedėjas

Tomas Alonderis


(parašas)

Tomas Alonderis
(vardas, pavardė)