

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

2016-11-23
(data)
Vilnius
(sudarymo vieta)

Vertinimas

pirminis
patikslintas

Paskutinio vertinimo protokolo, kuris tikslinamas, data ir Nr.

I. DUOMENYS APIE PARAIŠKĄ

1.1	Paraiškos registracijos data ir numeris	2016-07-07; 9-15099
1.2	Pareiškėjas	UAB „Roche Lietuva“
1.3	Vaistinio preparato gamintojas	Roche Registration Limited

II. DUOMENYS APIE VAISTINĮ PREPARATĄ

2.1	Vaistinio preparato bendrinis pavadinimas	Bevacizumabum	
2.2	Vaistinio preparato ATC kodas	L01XC07	
2.3	Vaistinio preparato pavadinimas	Avastin	
2.4	Vaistinio preparato forma	Vaistinio preparato stiprumas	Vaistinio preparato dozuočių skaičius pakuotėje
2.4.1	Koncentratas infuziniam tirpalui	25 mg/ml	100mg/4ml N1
2.4.2	Koncentratas infuziniam tirpalui	25 mg/ml	400mg/16ml N1

III. DUOMENYS APIE KOMPENSAVIMO SĄLYGAS

3.1	Kompensavimas	Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašas (A sąrašas) <input type="checkbox"/> Centralizuotai apmokamų vaistinių preparatų sąrašas <input checked="" type="checkbox"/>	
3.2	Kompensavimo lygmuo	100 proc. <input 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	Gaubtinės ir tiesiosios žarnos karcinoma	C18-C20 Storosios (gaubtinės) žarnos piktybinis navikas; Tiesiosios ir riestinės gaubtinės žarnos jungties piktybinis navikas; Tiesiosios žarnos piktybinis navikas	Antra eilė

*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	Gaubtinės ir tiesiosios žarnos karcinoma
6.2	Gydymo rezultatų pagrįstumas ir šaltiniai	<p><u>Klinikinis tyrimas E3200.</u></p> <p>Randomizuotas atviras kontroliuojamas paralelinių grupių III fazės klinikinis tyrimas E3200 vykdytas 221 centre JAV ir Pietų Afrikos Respublikoje.</p> <p>Nuo 2001 m. lapkričio iki 2003 m. balandžio į tyrimą įtraukti metastazavusiu KRV sergantys 829 pacientai, anksčiau gydyti irinotekanu ir fluoropirimidinais. Tyrime dalyvavo ≥18 metų pacientai, kuriems histologiškai patvirtintas progresavęs ar metastazavęs kolorektalinis vėžys, išmatuojamas pagal RECIST kriterijus. Pacientai negalėjo būti gydyti oksaliplatina ar bevacizumabu. Tinkami pacientai santykiu 1:1:1 randomizuoti gydymui FOLFOX4+Bev (bevacizumabas), FOLFOX4 arba monoterapija Bev. 2003 m. kovo 11 d. po tarpinės analizės sustabdyta randomizacija į bevacizumabo monoterapijos grupę, kuri parodė prastesnį išgyvenamumą. Toliau pacientai buvo randomizuojami santykiu 1:1 į FOLFOX4+Bev ir FOLFOX4 grupes.</p> <p>Gydymas skirtas 2 savaitėms ciklais. Pacientams, kurie buvo gydyti FOLFOX4 chemoterapija, oksaliplatina skirta po 85 mg/m² 120 min. IV infuzija 1-mą ciklo dieną, leukovorino 200 mg/m² 120 min. IV infuzija 1-mą ir 2-ą ciklo dieną, FU iš karto IV 400 mg/m², o po to 600 mg/m² per 22 val. lašinti 1-mą ir 2-ą dieną.</p> <p>Bevacizumabas skirtas po 10 mg/kg 1-ą ciklo dieną.</p> <p>Gydymas tęsiamas iki ligos progresavimo arba nepriimtino nepageidaujamo poveikio pasireiškimo. Pirminė vertinamoji baigtis buvo Bendrasis išgyvenamumas (BI), svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys buvo Išgyvenamumas iki ligos progresavimo (IILP) ir Objektyvaus atsako dažnis (pagal RECIST kriterijus). Pacientų, paskirtų į gydymo FOLFOX4+Bev grupę, gydymo trukmės mediana buvo 10 ciklų, FOLFOX4 grupėje 7 ciklai, gydymo tik bevacizumabu grupėje – 4 ciklai. Prie FOLFOX4 pridėjus bevacizumabą statistiškai reikšmingai prailgėjo BI. Remiantis stebėjimo medianos 28 mėn. laikotarpio rezultatais, BI FOLFOX4+Bev grupėje buvo 12,9 mėn., kai FOLFOX4 grupėje BI mediana buvo 10,8 mėn. (rizikos santykis [RS] 0,74; P=0,0011), bevacizumabo grupėje 10,2 mėn.</p> <p>FOLFOX4+Bev reikšmingai pagerino IILP lyginant su vien tik chemoterapija (7,3 mėn. vs 4,7 mėn.; RS progresavimui 0,61; P<0,0001).</p> <p><u>Klinikinis tyrimas ML18147</u></p> <p>Į atvirą, randomizuotą, 3 fazės, kontroliuojamą, paralelinių grupių klinikinį tyrimą ML18147 [34] įtraukti pacientai su neoperuotinu, histologiškai patvirtintu metastazavusiu kolorektaliniu vėžiu, progresavusiu per 3 mėn. po pirmos eilės gydymo bevacizumabu su</p>

		<p>chemoterapija nutraukimo. Pacientai gydyti bevacizumabu su standartinė pirmos eilės chemoterapija (fluoropirimidinais su oksaliplatina arba irinotekanu). 820 pacientų randomizuoti santykiu 1:1 į gydymo bevacizumabu su chemoterapija (n=409) arba tik chemoterapija (n=411) grupes. Pacientams galėjo būti skiriamas bet kuris fluoropirimidinų derinys su oksaliplatina arba irinotekanu, po ligos progresavimo keičiant pirmos eilės chemoterapiją į antros eilės chemoterapiją - irinotekaną ir oksaliplatiną ir atvirkščiai. Bevacizumabas skirtas intraveniškai po 5 mg/kg kas 2 savaites arba po 7,5 mg/kg kas 3 savaites. Gydymas tęstas iki ligos progresavimo, nepriimtino toksiškumo arba paciento atsisakymo.</p> <p>Pirminė vertinamoji baigtis buvo Bendrasis išgyvenamumas, svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys buvo Išgyvenamumas iki ligos progresavimo ir Objektyvus atsako dažnis (pagal RECIST kriterijus). Stebėjimo trukmės mediana buvo 9,6 mėn. vien tik chemoterapijos grupėje ir 11,1 mėn. Bev+chemoterapija grupėje. Bendra gydymo trukmės mediana buvo ilgesnė Bev+chemoterapija grupėje (4,2 mėn. vs 3,2 mėn. chemoterapija grupėje), gydymo bevacizumabu trukmės mediana buvo 3,9 mėn.</p> <p>Bev+chemoterapija grupėje bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 11,2 mėn., o chemoterapijos grupėje bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 9,8 mėn..</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>Analizės rezultatai išreiškiami inkrementiniu kaštų efektyvumo koeficientu (ICER, angl. Incremental Cost Effectiveness Ratio), kuris parodo ryšį tarp papildomai gaunamos (inkrementinės) naudos ir papildomai atsirandančių kaštų.</p> <p>Šios farmakoekonominės analizės tikslas yra įvertinti antros eilės metastazavusio KRV gydymo bevacizumabu, skiriamo kartu su chemoterapija, ekonominį veiksmingumą.</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>
6.3.2	Pasirinktos lyginamosios alternatyvos	<p>Farmakoekonominė analizė atlikta lyginant bevacizumabo kaštus su chemoterapija FOLFOX-4 arba FOLFIRI.</p> <p><i>Pastabos: nuo 2016 metų rugpjūčio mėn. į Centralizuotai apmokamų vaistų sąrašą buvo įrašytas vaistinis preparatas Aflibercept, skirtas II eilės žarnos vėžio gydymui.</i></p> <p><i>Šiuo metu yra svarstoma paraiška dėl vaistinio preparato Cetuximabum (Erbix) bei pateikta nauja paraiška dėl vaistinio preparato Ramucirumabum (Cyramza) kompensavimo II eilės žarnos vėžio gydymo</i></p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Tinkamai <input type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>
6.3.3	Pasirinktų alternatyvų gydymo dozė, paslaugos, trukmė ir kainos	<p><i>Vaistų dozavimas, gydymo trukmė</i></p> <p><i>Bevacizumab:</i> 5-10 mg/kg kartą kas 2 sav.; gydymo trukmės mediana 3,9 mėn.</p> <p><i>Aflibercept:</i> 4/mg kg kas 2 sav.</p>

		<p>Skaičiavimai atliekami laikant, kad vidutinė pacientų kūno masė yra 70 kg, o kūno paviršiaus plotas 1,8 m². Buvo lyginti tik tiesioginiai vaistinių preparatų kaštai – <i>Bevacizumab</i> su <i>Aflibercept</i>.</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></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 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 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 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pacientų skaičius	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Tinkamai	Netinkamai																					
Nepakankamas 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
Pacientų skaičius	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
6.4	Gydymo rezultatai	<p>Į klinikinį tyrimą E3200 buvo įtraukti anksčiau negydyti bevacizumabu ir oksaliplatina pacientai. Skiriant antraeilei terapijai FOLFOX4+Bev, bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 12,9 mėn., o FOLFOX4 gydytų pacientų grupėje bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 10,8 mėn. ML18147 tyrime buvo lygintas antros eilės terapijos Bev+chemoterapija vs chemoterapija (kai pirmos eilės terapijai buvo irgi skirtas gydymas bevacizumabu su kitokiu nei taikytas antros eilės gydymui, chemoterapiniu režimu) efektyvumas. Bev+chemoterapija grupėje bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 11,2 mėn., o chemoterapijos grupėje bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 9,8 mėn. (skirtumas 1,4 mėn.).</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>9 kursų gydymo kaina yra apie 8 tūkst. Eur. Tai yra apie 6 proc. brangiau, negu šiuo metu centralizuotai perkamo vaistinio preparato <i>Aflibercept</i>.</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="text-align: center;">Įvertinti</th> <th style="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> <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 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"/>																					
6.6	Gydymo rezultatų ir kaštų ryšys (ar įvertinami visi kaštai gydymo rezultatams pasiekti)	<p>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>																					
6.7	Analizės pakartojamumas	<p>Analizė yra pakartojama, duomenys ir jų šaltiniai patikimi</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Galimas <input checked="" type="checkbox"/> Negalimas <input type="checkbox"/></p>																					
6.8	Analizės tinkamumas vertinti	<p>Analizė tinkama vertinti</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>																					
6.9	Analizės rezultatai	<p>Gydymas vaistiniu preparatu <i>Bevacizumab</i> yra apie 6 proc. brangesnis už gydymą vaistiniu preparatu <i>Aflibercept</i></p>																					
6.10	Analizės rezultatų vertinimas ir	<p>Gydymas vaistiniu preparatu <i>Bevacizumabu</i> yra apie 6 proc. brangesnis</p>																					

išvada	<p>negu šiuo metu centralizuotai perkamu vaistiniu preparatu <i>Aflibercept</i>. Laikas iki ligos progresavimo gydant vaistiniu preparatu <i>Bevacizumab</i> yra apie 5 mėn., o <i>Aflibercept</i> – apie 7 mėn. Atsižvelgiant šią informaciją, siūlome pareiškėjui mažinti vaistinio preparato gydymo kainą, kad ji nebūtų didesnė negu gydymo kaina vaistiniu preparatu <i>Aflibercept</i>. Tokiu atveju, farmakoeconominė nauda galėtų būti įvertinta 3 balais.</p> <p>(Analizės rezultato / rodiklio kokybinis vertinimas ir palyginimas su ribinėmis vertėmis)</p>
--------	---

- Įrodyta didesnė farmakoeconominė nauda negu alternatyvaus gydymo (nesant alternatyvaus gydymo – lyginant su gydymo netaikymu) ir farmakoeconominė analizė neturi trūkumų arba turi neesminius trūkumus – 4,5 balo;
- farmakoeconominė nauda panaši kaip ir alternatyvaus gydymo (nesant alternatyvaus gydymo – lyginant su gydymo netaikymu) ir farmakoeconominė analizė turi neesminius trūkumus – 3 balai;
- neįrodyta didesnė ar panaši farmakoeconominė nauda ir farmakoeconominė analizė turi neesminių trūkumų – 1,5 balo.

VII. PAPILDOMA INFORMACIJA, SUSIJUSI SU FARMAKOEKONOMINĖS NAUDOS VERTINIMU

Užsienio šalių sveikatos apsaugos technologijų vertinimo agentūrų rekomendacijos

7.1	Informacijos šaltinis ir nuoroda	Išvada
7.1.1	Scottish Medicines Consortium	nerekomenduoja
7.1.2	National Institute for Health and Clinical Excellence	<p>Nerekomenduoja</p> <p><i>Bevacizumab in combination with non-oxaliplatin (fluoropyrimide-based) chemotherapy is not recommended for the treatment of people with metastatic colorectal cancer that has progressed after first-line chemotherapy</i></p>

VIII. FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO IŠVADA

Farmakoeconominė vertė balais – *Avastin 100mg/4ml N1* – 4,5 balo; *Avastin 400mg/16ml* – 3,5 balo

Komentaras

Siūlome kreiptis į SAM specialistus konsultantus su prašymu pateikti informaciją ar vaistinis preparatas *Bevacizumab* būtų indikuotinas tiems patiems pacientams kaip ir šiuo metu centralizuotai perkamas *Aflibercept*. Taip pat siūlome pareiškėjui mažinti vaistinio preparato gydymo kainą, kad ji nebūtų didesnė negu gydymo kaina vaistiniu preparatu *Aflibercept*.