

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

2017-03-16
(data)

Vilnius
(sudarymo vieta)

Vertinimas

pirminis
patikslintas

2016-10-27; Nr. (1.2.10.3-253)BR-3479

Paskutinio vertinimo protokolo, kuris tikslinamas, data ir Nr.

I. DUOMENYS APIE PARAIŠKĄ

1.1	Paraiškos registracijos data ir numeris	2016-06-02; 9-13183
1.2	Pareiškėjas	UAB „Merck Serono“
1.3	Vaistinio preparato gamintojas	Merck Serono Europe Limited

II. DUOMENYS APIE VAISTINĮ PREPARATĄ

2.1	Vaistinio preparato bendrinis pavadinimas	Cetoreliksas	
2.2	Vaistinio preparato ATC kodas	H01CC02	
2.3	Vaistinio preparato pavadinimas	Cetrotide	
2.4	Vaistinio preparato forma	Vaistinio preparato stiprumas	Vaistinio preparato dozuočių skaičius pakuotėje
2.4.1	milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui	0,25 mg	N1

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	Moterų nevaisingumas	N97, Z31.1, Z31.2	Moters nevaisingumas Dirbtinis apvaisinimas Apvaisinimas in vitro	

*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	Moteryų nevaisingumas
6.2	Gydymo rezultatų pagrįstumas ir šaltiniai	<p><u>Albano klinikinis tyrimas</u></p> <p>Atviras, randomizuotas, daugiacentris, III fazės klinikinis tyrimas, į kurį 7 centruose Europoje buvo įtrauktos 293 pacientės, kurioms atliekama pagalbinis apvaisinimas, naudojant kiaušidžių stimuliaciją. Pacientės buvo randomizuotos santykiu 2:1 į gydymo GnRH antagonistu cetoreliksu ir GnRH agonistu buserelinu grupes. Randomizacija centrinė, atlikta telefonu.</p> <p>Cetorelikso grupėje kiaušidžių stimuliacija pradėta žmogaus menopauziniams gonadotropinams (HMG; <i>Humegon, Menogon, Pergonal</i>) po 2 ampules (150 TV) nuo 2 ar 3 menstruacinio ciklo dienos skiriant 5 dienas. Po to dozė koreguota pagal individualų atsaką, remiantis estradiolio koncentracija ir ultragarsiniu folikulų vertinimu. Cetoreliksas skirtas poodinėmis injekcijomis po 0,25 mg per dieną nuo 6-os gydymo HMG-u dienos iki žmogaus chorioninio gonadotropino (HCG) skyrimo dienos imtinai.</p> <p>Buserelinas skirtas 2-3 savaites intranazaliai po 4x150 µg per dieną nuo menstruacinio ciklo (prieš kiaušidžių stimuliavimo ciklą) liuteininės fazės vidurio. Pasiekus hipofizės desensibilizaciją, pradėta kiaušidžių stimuliacija skiriant po dvi HMG ampules. HMG skyrimo sąlygos: estradiolis ≤50 pg/ml, progesteronas ≤1 ng/ml, FSH ≤10 TV/l, LH ≤10 TV/l, nebuvo kiaušidžių cistos ≥2 cm diametro. Buserelinas skirtas iki HCG skyrimo dienos imtinai. Galutiniam oocitų subrandinimui skirta 10.000 TV HCG, kai pastebėtas bent vienas ≥20 mm diametro folikulas ir estradiolio koncentracija serume ≥1.200 pg/ml. Siekiant išvengti KHSS, HCG neskirtas ir ciklas buvo nutrauktas, jei buvo daugiau nei 12 folikulų su diameteru ≥15 mm ir/ar estradiolio koncentracija ≥4.000 pg/ml.</p> <p>Pirminė vertinamoji baigtis buvo pacienčių dalis, pasiekusių HCG skyrimą (atitiko HCG skyrimo kriterijus). Kitos vertinamosios baigtys šiame tyrime vertino stimuliacijos rezultatus, apvaisinimo ir segmentacijos rezultatus, klinikinius rezultatus.</p> <p>Tyrimas buvo atviras dėl labai skirtingo vaistų skyrimo režimo. Tyrimo trukmė buvo vienas pagalbinio apvaisinimo ciklas.</p> <p>LH koncentracijos serume mediana kiaušidžių stimuliacijos metu statistiškai nereikšmingai buvo didesnė cetorelikso grupėje iki vaisto (antagonisto cetoreliksu) skyrimo. LH koncentracijos serume buvo panašios tarp grupių, pradėjus skirti cetoreliksą.</p> <p><u>Felberbaum klinikinis tyrimas</u></p> <p>Atviras nekontroliuojamas tyrimas, kuris buvo atliktas 14 centrų 8-e Europos šalyse. Į tyrimą po atrankos įtrauktos 346 moterys, kurios gydytos cetoreliksu ir HMG. Nevaisingumas galėjo būti gydomas kiaušidžių stimuliavimu su IVF ar ICSI.</p>

		<p>Į tyrimą įtrauktos 18-39 metų pacientės, kurioms reguliarūs 25-35 dienų menstruacijos ciklai, normali gimda ir bent viena funkcionuojanti kiaušidė, atliktos ne daugiau kaip trys ankstesnės IVF ar ICSI procedūros. Moterų amžiaus vidurkis buvo 34±4 metai, kūno masės vidurkis 62±10kg.</p> <p>Pacientėms skirtas HMG (<i>Humegon; Menogon</i>) po dvi ampules per dieną, tokia dozė buvo skiriama 5 dienas. Cetoreliksas po 0,25 mg kartą per dieną skirtas poodinėmis injekcijomis į apatinę pilvo sieną nuo 6-os gydymo HMG dienos. Kai kurie tyrimo centrai daliai pacienčių cetoreliksą skyrimą pradėjo 5-ą dieną, bet tai vertinta kaip mažas tyrimo protokolo pažeidimas ir pacientės dėl jo nebuvo pašalintos. Jei pasireikšdavo ankstyvas LH padidėjimas ($LH \geq 10$ TV/l ir progesteronas ≥ 1 ng/ml) iki 6-os dienos, buvo nedelsiant skiriamas cetoreliksas, kad nutraukti galimą spontanišką ovuliaciją. Kiekviena cetoreliksą injekcija buvo atliekama po kraujo pavyzdžio paėmimo hormonų analizei (FSH, LH, estradiolis ir progesteronas). Nutraukus ciklą iki HCG skyrimo dėl daugybės folikulų vystymosi (≥ 12 folikulų su >15 mm diameteru) ir/ar estradiolio koncentracija >4.000 pg/ml, cetoreliksas buvo skiriamas dar bent savaitę. Tai buvo daroma siekiant užkirsti kelią spontaninei ovuliacijai, dėl ko išsiskirtų daug oocitų, didėja KHSS rizika ir daugiavaisių nėštumų tikimybė.</p> <p>Kai bent vienas oocitas pasiekė ≥ 20 mm diametrą arba estradiolio koncentracija ≥ 1.200 pg/ml, buvo skiriama 10.000TV HCG (<i>Predalon; Choragon</i>). Liuteininės fazės palaikymas vykdytas pagal centrų taisykles. Tyrimo protokolas leido skirti arba HCG pagal centre galiojančias taisykles, arba progesteroną vaginaliai (600 mg per dieną, 14 dienų). Tyrimo tikslas buvo įvertinti atsako dažnį, apibrėžtą kaip sėkmingą kiaušidžių stimuliaciją; HCG skyrimą pasiekusių pacienčių skaičius; pacienčių, kurioms paaimami oocitai, dalis; embrionų įkėlimas ir nėštumas. Taip pat vertinti sunkūs NP.</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 farmakoeconomines analizės rūšis	<p>Kaštų minimizavimas <input type="checkbox"/></p> <p>Kaštų efektyvumas <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Kaštų naudingumas <input type="checkbox"/></p>
		<p>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p> <p>Analizei pasirinktas kaštų efektyvumo metodas. Kaštų efektyvumo analizė (<i>angl. cost-effectiveness analysis</i>) – viena iš visapusio ekonominio sveikatos priežiūros paslaugų vertinimo metodikų, kai įvertinami bei tarpusavyje palyginami ir kaštai, ir paslaugų efektas paciento sveikatai. Analizės rezultatai išreiškiami inkrementiniu kaštų efektyvumo koeficientu (ICER, <i>angl. Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>), kuris parodo ryšį tarp papildomai gaunamos (inkrementinės) naudos ir papildomai atsirandančių kaštų.</p>
6.3.2	Pasirinktos lyginamosios alternatyvos	<p>Alternatyva kompensuojamam gydymui Cetrotide yra gydymo nebuvimas (dabar PSDF biudžeto išlaidos yra lygios nuliui).</p>
		<p>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>
6.3.3	Pasirinktų alternatyvų gydymo dozė, paslaugos, trukmė ir kainos	<p><u>Dozavimas</u></p> <p>Pirmą kartą Cetrotide švirkščinama prižiūrint gydytojui ir turint paruoštų vaistų alerginėms arba pseudoalerginėms reakcijoms gydyti (įskaitant</p>

		<p>gyvybei pavojingą anafilaksiją). Vėliau pacientė šio vaisto gali švirkštis pati, jeigu yra informuota apie požymius ir simptomus, galinčius rodyti padidėjusio jautrumo reakciją, jos pasekmes bei skubios medicininės pagalbos būtinybę tokiu atveju.</p> <p>Vieno flakono, kuriame yra 0,25 mg cetorelikso, turinys švirkščiamas kartą per parą (kas 24 valandas), ryte arba vakare.</p> <p>Cetrotide kompensuojama kaina išskaičiuota iš <u>gamintojo (pareiškėjo)</u> pateiktos kainos Lietuvai pagal šiuo metu galiojančią kompensuojamųjų vaistų bazinių kainų apskaičiavimo tvarką.</p> <p>1 ciklo gydymo kaina būtų apie</p> <hr/> <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>Klinikiniais tyrimais <i>Albano</i> ir <i>Felberbaum</i> įrodytos geros gydymo Cetrotide efektyvumo ir saugumo charakteristikos.</p> <hr/> <p style="text-align: center;">(Pasirinktas vertinimo rodiklis, jo atitikties terapijos tikslams)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">Tinkamai</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="width: 50%; text-align: center;">Netinkamai</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	Tinkamai	<input type="checkbox"/>	Netinkamai	<input type="checkbox"/>																	
Tinkamai	<input type="checkbox"/>	Netinkamai	<input type="checkbox"/>																				
6.5	Kaštai	<p>Vieno gydymo atvejo kaina yra apie</p> <hr/> <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> <hr/> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">Tinkamai</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="width: 50%; text-align: center;">Netinkamai</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>		Įvertinti	Neįvertinti	Medikamentinio gydymo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nemedikamentinio gydymo	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Nemedicininiai kaštai	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Tinkamai	<input type="checkbox"/>	Netinkamai	<input type="checkbox"/>					
	Įvertinti	Neįvertinti																					
Medikamentinio gydymo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
Nemedikamentinio gydymo	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Nemedicininiai kaštai	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Tinkamai	<input type="checkbox"/>	Netinkamai	<input type="checkbox"/>																				
6.6	Gydymo rezultatų ir kaštų ryšys (ar įvertinami visi kaštai gydymo rezultatams pasiekti)	<p>Efektyvaus gydymo cetorelikso (kai pacientė pasiekia HCG skyrimo sąlygas) inkrementinis koeficientas ICER yra apie 161 euras.</p> <hr/> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">Tinkamai</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="width: 50%; text-align: center;">Netinkamai</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	Tinkamai	<input checked="" type="checkbox"/>	Netinkamai	<input type="checkbox"/>																	
Tinkamai	<input checked="" type="checkbox"/>	Netinkamai	<input type="checkbox"/>																				
6.7	Analizės pakartojamumas	<p>Analizė yra pakartojama. Pateikti duomenys korektiški, nurodyti duomenys pagrįsti objektyviais šaltiniais</p> <hr/> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">Galimas</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="width: 50%; text-align: center;">Negalimas</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	Galimas	<input checked="" type="checkbox"/>	Negalimas	<input type="checkbox"/>																	
Galimas	<input checked="" type="checkbox"/>	Negalimas	<input type="checkbox"/>																				
6.8	Analizės tinkamumas vertinti	<p>Analizė tinkama vertinti</p> <hr/> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">Tinkamai</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="width: 50%; text-align: center;">Netinkamai</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	Tinkamai	<input checked="" type="checkbox"/>	Netinkamai	<input type="checkbox"/>																	
Tinkamai	<input checked="" type="checkbox"/>	Netinkamai	<input type="checkbox"/>																				
6.9	Analizės rezultatai	<p>Vadovaujantis Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2016 m. gruodžio 20 d. įsakymu Nr. V-1452 „Dėl Pagalbinio apvaisinimo paslaugų teikimo ir jų apmokėjimo Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis tvarkos aprašo patvirtinimo“ (toliau – Tvarkos aprašas) bei SAM specialistų konsultantų pateikta informacija, kad patvirtintoms procedūroms atlikti pagalbinį apvaisinimą reikalingi vaistai, pagrindiniu farmakologinio vertinimo kriterijumi buvo pasirinkta sėkminga pagalbinio</p>																					

		<p>apvaisinimo procedūra.</p> <p>Kadangi pagalbinio apvaisinimo procedūrai reikalingi vaistai yra vartojami kartu, todėl siūlomų kompensuoti vaistų, skirtų nevaisingumui gydyti, farmakoeconominė nauda buvo vertinama kompleksiskai, o ne kiekvieno vaisto atskirai.</p> <p>Pagal Europos žmogaus reprodukcijos ir embriologijos centro (European Society of Human Reproduction and Embriology) paskelbtus duomenis, vidutinis suminis gyvų gimusių vaikų dažnis per vieną kontroliuojamos kiaušidžių hiperstimuliacijos ciklą kartu su atšaldytu embriono perkėlimui Europoje yra 26 proc. Remiantis ES paskelbta informacija apie 2014 m. vidutinę sveiko žmogaus gyvenimo trukmę, kuri yra 61,6 metų, bei apskaičiavus viso komplekso 1 ciklo gydymo kainą, kuri yra apie 950 Eur, nustatyta, kad 1 kokybiškų gyvenimo metų kaina yra apie 60–70 Eur. Patiriamos išlaidos tam, kad būtų suteikiami kokybiški gyvenimo metai yra nereikšmingos, todėl siūlome farmakoeconominę naudą vertinti 4,5 balo. Bendras farmakoeconominės vertės balas yra 6,5.</p>
6.10	Analizės rezultatų vertinimas ir išvada	<p>Įrodyta farmakoeconominė nauda</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	Nėra publikacijų	

VIII. FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO IŠVADA

Farmakoeconominė vertė balais – 6,5

Komentaras

--