

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

2016-04-18
(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	2015-06-29; 9-15134
1.2	Pareiškėjas	UAB „Merck Serono“
1.3	Vaistinio preparato gamintojas	Merck KgaA 64271 Darmstadt Vokietija

II. DUOMENYS APIE VAISTINĮ PREPARATĄ

2.1	Vaistinio preparato bendrinis pavadinimas	Cetuximabum	
2.2	Vaistinio preparato ATC kodas	L01XC06	
2.3	Vaistinio preparato pavadinimas	Erbitux	
2.4	Vaistinio preparato forma	Vaistinio preparato stiprumas	Vaistinio preparato dozuočių skaičius pakuotėje
2.4.1	infuzinis tirpalas	20 ml 5 mg/ml	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 ir medicinos pagalbos priemonių sąrašas, <i>nes šiuo metu vaistinis preparatas jau perkamas pirmos eilės gydymui</i> <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 piktybinis navikas	C18-C20	Storosios (gaubtinės) žarnos piktybinis navikas; Tiesiosios ir riestinės gaubtinės žarnos jungties piktybinis navikas; Tiesiosios žarnos piktybinis navikas	Erbitux skiriamas gydyti pacientus, sergančius RAS laukinio tipo metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnų (kolorektaliniu) vėžiu su išreikštu epiderminio augimo faktoriaus receptoriūmi (EAFR): II eilės gydymui, kai I eilės gydymui nebuvo skirti medikamentai Cetuximabum arba Panitumumabum. <i>Pastaba: ši skyrimo sąlyga suformuluota ir patikslinta pagal specialistų pateiktą informaciją</i>

*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 piktybinis navikas
6.2	Gydymo rezultatų pagrįstumas ir šaltiniai	<p>EPIC. Atviras, randomizuotas 3 fazės klinikinis tyrimas, į kurį įtraukti pacientai iš 221 tyrimo vietos. Pacientai randomizuoti santykiu 1:1 į gydymo cetuksimabu ir irinotekanu arba tik irinotekanu grupes. Randomizacija stratifikuota pagal tyrimo vietą ir pacientų funkcionalumą pagal Rytų kooperatinės onkologijos grupės (<i>angl. Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG PS</i>) skalę (0-1 vs 2).</p> <p>Pacientai buvo tinkami, jei buvo nustatytas histologiškai patvirtintas metastazavęs KRV, išmatuojamas dviem dimensijomis (≥ 1 navikas su 1 diametru ≥ 20 mm ir ≥ 10 mm kitu), su imunohistocheminiu EAFR ekspresijos įrodymu. Turėjo būti praėję iki 6 mėn. nuo pirmos eilės nesėkmingo gydymo fluoropirimidinu ir oksaliplatina (ligos progresavimas ar gydymo nutraukimas dėl toksiškumo) paskutinės dozės. Anksčiau neturėjo būti taikoma terapija irinotekanu ar anti-EAFR. Ankstesnis gydymas bevacizumabu buvo galimas.</p> <p>Tyrimo planavimo metu jau gydytiems pacientams galėjo būti skiriama tik irinotekano monoterapija, todėl jis pasirinktas palyginimui.</p> <p>Pirminė vertinamoji baigtis buvo Bendrasis išgyvenamumas (BI).</p> <p>Antrinės vertinamosios baigtys Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP; laikas iki progresavimo arba mirties) ir naviko atsako dažnis rėmėsi tyrėjų vertinimu, be nepriklausomos peržiūros.</p> <p>Cetuksimabo/irinotekano terapija buvo reikšmingai efektyvesnė išlaikant bendrą gyvenimo kokybę.</p> <p>CO.17.</p> <p>Randomizuotas, atviras, 3 fazės klinikinis tyrimas, į kurį įtraukti metastazavusiu KRV sergantys pacientai, kurių ligai gydyti naudotas oksaliplatina, irinotekanu ir fluoropirimidinu paremtas pirminis gydymas [19,20]. Tyrimui vadovavo NCIC CTG (<i>National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group</i>), bendradarbiaujant su AGITG (<i>Australasian Gastro-Intestinal Trials Group</i>).</p> <p>Į tyrimą įtraukti pacientai, kurie sirgo metastazavusiu KRV su EAFR ekspresija, kuri nustatyta imunohistocheminiu metodu centrinėje referencinėje laboratorijoje. Pacientai turėjo būti gydyti fluoropirimidinu, irinotekanu ir oksaliplatina be atsako į gydymą (nepriimtini NP ar naviko progresavimas per 6 mėn. nuo gydymo pabaigos) ar turėjo kontraindikacijų tokiam gydymui. Liga turėjo būti išmatuojama ar kitaip įvertinama; ECOG funkcinė būklė 0-2; tinkama kaulų čiulpų, inkstų ir kepenų funkcija; nebūti kitų pavojingų ligų. Į tyrimą negalėjo būti įtraukti pacientai, kurie jau buvo gydyti EAFR veikiančiais vaistais ar murino monokloniniais antikūnais. Ankstesnė terapija bevacizumabu buvo leidžiama, bet neprivaloma.</p> <p>Pirminė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (BI),</p>

		<p>matuojamas kaip laikas nuo randomizacijos iki mirties dėl bet kokios priežasties. Antrinės vertinamosios baigtys buvo Išgyvenamumas be ligos progresavimo.</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input checked="" 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>Pasirinktas kaštų efektyvumo analizės (<i>angl. cost-effectiveness analysis</i>) metodas. 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> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>																					
6.3.2	Pasirinktos lyginamosios alternatyvos	<p>Vertinant cetuksimabo ekonominį veiksmingumą nesėkmingai gydytiems pacientams, lygintos terapinės alternatyvos yra:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cetuksimabas su irinotekanu (FOLFIRI); • Irinotekano terapija (FOLFIRI). <p>Analizė atliekama pagal klinikinio tyrimo EPIC duomenis. Tyrime EPIC pacientams buvo skiriama terapija irinotekanu su arba be cetuksimabu.</p> <p><i>Pastaba:</i> pagal Sveikatos apsaugos ministerijos specialistų pateiktą informaciją, kolorektalinio vėžio II eilės terapija <i>Cetuximabu</i> turi būti skiriama derinyje su chemoterapija irinotekano pagrindu.</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>Cetuksimabas: 400mg/m² per 2 valandas infuzija į veną pirmą savaitę, vėliau po 250 mg/m² per 1 val. infuzija į veną kas savaitę. (Dozavimas nesiskiria tiek skiriant cetuksimabą antros eilės terapijai su irinotekanu (EPIC), tiek skiriant cetuksimabą monoterapija (CO.17).</p> <p>FOLFIRI: irinotekano 180 mg/m² infuzija į veną per 90 minučių 1-ą dieną, folino rūgšties 400 mg/m² infuzija į veną per 2 valandas 1-ą dieną, 5-fluorouracilo (FU) 400 mg/m² į veną bolusu ir per 46 valandas į veną infuzuojama 2400 mg/m² FU dozė. Kartojama kas 2 savaites.</p> <p>Irinotekanas: 350 mg/m² infuzija į veną kas 3 savaites. Vidutinis paciento kūno paviršiaus plotas yra 1,8 m² Gydymo trukmė: iki ligos progresavimo ar toksiškumo pasireiškimo.</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <table> <thead> <tr> <th></th> <th>Tinkamai</th> <th>Netinkamai</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nepakankamas vertinimo laikotarpis</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Vaistų ar gydymo paslaugų kaina</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Vaistų dozavimas ir trukmė</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Gydymo paslaugų apimtys ir trukmė</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Kiti kaštai</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Pacientų skaičius</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><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>Randomizuotų klinikinių tyrimų EPIC ir CO.17 rezultatai rodo, kad metastazavusio kolorektalinio vėžio gydymui skiriant gydymą cetuksimabu, ilgėja pacientų išgyvenamumas.</p> <hr/> <p>(Pasirinktas vertinimo rodiklis, jo atitikties terapijos tikslams)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>												
6.5	Kaštai	<p>17 sav. (apie 4 mėn.) gydymo kaina vaistiniu preparatu <i>Erbix</i> pagal paraiškoje pateiktas kainas yra apie 14 000 Eur, pagal centralizuotai perkamo – 12 000* Eur (kaina konfidenciali), t.y. apie 14 proc. mažesnė.</p> <p>* Metastazavusiu kolorektaliniu vėžiu sergančių pacientų I eilės gydymo cetuksimabu su chemoterapija išlaidos yra kompensuojamos, apmokant centralizuotai.</p> <hr/> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="width: 20%; text-align: center;">Įvertinti</th> <th style="width: 20%; text-align: center;">Neįvertinti</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Medikamentinio gydymo</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Nemedikamentinio gydymo</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Nemedicininiai kaštai</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table> <p>Patiriami kaštų vertinami:</p> <hr/> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>		Įvertinti	Neįvertinti	Medikamentinio gydymo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nemedikamentinio gydymo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nemedicininiai kaštai	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	Įvertinti	Neįvertinti												
Medikamentinio gydymo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												
Nemedikamentinio gydymo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												
Nemedicininiai kaštai	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>												
6.6	Gydymo rezultatų ir kaštų ryšys (ar įvertinami visi kaštai gydymo rezultatams pasiekti)	<p>Analizės rezultatai išreiškiami inkrementiniu kaštų efektyvumo koeficientu ICER, kuris šioje analizėje reiškia papildomus kaštus už papildomus paciento gyvenimo metus.</p> <p>Buvo nustatyta, kad skiriant <i>Erbix</i> su chemoterapija irinotekano pagrindu bendras išgyvenamumas prailginamas 0,27 metais.</p> <p>Kaštai už vienus papildomus gyvenimo metus (ICER) kainuotų apie 51 400 Eur (arba 44 300 Eur, vertinant <i>Erbix</i> konfidencialią kainą).</p> <p>Skiriant <i>Erbix</i> monoterapija bendras išgyvenamumas prailginamas 0,39 metais.</p> <p>Kaštai už vienus papildomus gyvenimo metus (ICER) kainuotų apie 35 600 Eur (arba 30 700 Eur, vertinant <i>Erbix</i> konfidencialią kainą)</p> <hr/> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>												
6.7	Analizės pakartojamumas	<p>Analizė yra pakartojama, duomenis patikimi</p> <hr/> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Galimas <input checked="" type="checkbox"/> Negalimas <input type="checkbox"/></p>												
6.8	Analizės tinkamumas vertinti	<p>Analizėje pateikti duomenys ir apskaičiavimai korektiški</p> <hr/> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>												
6.9	Analizės rezultatai	<p>Įvertinus vaistinio preparato kainas, apskaičiuota, kad kaštai už vienus papildomus gyvenimo metus (ICER) skiriant <i>Erbix</i> su chemoterapija irinotekano pagrindu kainuotų apie 51 400 Eur (arba 44 300 Eur, vertinant <i>Erbix</i> konfidencialią kainą), skiriant kaip monoterapija apie 35 600 Eur (arba 30 700 Eur, vertinant <i>Erbix</i> konfidencialią kainą)</p>												
6.10	Analizės rezultatų vertinimas ir išvada	<p>Cetuksimabas, skiriant antros eilės terapijai kartu su bazine irinotekano terapija arba monoterapija, prailgina pacientų, sergančių metastazavusiu kolorektaliniu vėžiu, išgyvenamumą, tačiau vaistinio preparato kompensavimas didintų Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto išlaidas, nes šiuo metu antros eilės gydymui yra</p>												

	kompensuojama tik nebrangi chemoterapija su irinotekanu. (Analizės rezultato / rodiklio kokybinis vertinimas ir palyginimas su ribinėmis vertėmis)
--	---

- 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	Škotijos medicinos taryba	<i>SMC restriction: for use in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer, in combination with irinotecan or oxaliplatin-based chemotherapy, in patients who have not previously received chemotherapy for their metastatic disease (first-line treatment).</i>
7.1.2	NICE	<i>NICE does not recommend cetuximab (on its own or in combination with chemotherapy) for people with metastatic colorectal cancer that has progressed (worsened) after first-line (first course) chemotherapy.</i>

VIII. FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO IŠVADA

Farmakoeconominė vertė balais – 3,5 balo

Komentaras

Siūlome pareiškėjui mažinti deklaruotą kainą Lietuvai iki mažiausios Europos Sąjungoje – Rumunijos, kainos

- $\frac{c}{v}$