

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

2016-08-17  
(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	2016-04-07; 9-8745
1.2	Pareiškėjas	UAB „Merck Sharp & Dohme“
1.3	Vaistinio preparato gamintojas	Merck Sharp & Dohme Limited

**II. DUOMENYS APIE VAISTINĮ PREPARATĄ**

2.1	Vaistinio preparato bendrinis pavadinimas	Pembrolizumabas	
2.2	Vaistinio preparato ATC kodas	L01XC18	
2.3	Vaistinio preparato pavadinimas	Keytruda	
2.4	Vaistinio preparato forma	Vaistinio preparato stiprumas	Vaistinio preparato dozuočių skaičius pakuotėje
2.4.1	Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui. Balti arba balkšvi liofilizuoti milteliai	Viename miltelių flakone yra 50 mg pembrolizumabo (Keytruda). 1 ml paruošto tirpalo yra 25 mg pembrolizumabo (Keytruda).	Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui, 1 flakonas.

**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	Melanoma	C43 Melanoma	Monoterapija pembrolizumabu (Keytruda) skirtas suaugusiems pacientams išplitusios (nerezekuotinos arba metastazavusios) melanomos gydymui. Pastaba: tai yra registruota indikacija

\*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	Melanoma
6.2	Gydymo rezultatų pagrįstumas ir šaltiniai	<p>Pagrindiniai įrodymai apie <i>pembrolizumabo (Keytruda)</i> terapinę naudą gydant išplitusią melanomą yra iš dvejų klinikinių tyrimų Keynote-006 ir Keynote-002.</p> <p>Šiuose tyrimuose <i>pembrolizumabas (Keytruda)</i> buvo lyginamas su ipilimumabu (Keynote-006) ir tyrėjo pasirinkta chemoterapija (tame tarpe ir dakarbazinu, Keynote-002).</p> <p>Pembrolizumabo saugumas ir veiksmingumas pažengusia melanoma sergantiems ir ipilimumabu negydytiems pacientams buvo tirti daugiacentrio, kontroliuojamo, III fazės klinikinio tyrimo KEYNOTE-006 metu. Pacientai atsitiktine tvarka (santykiu 1:1:1) buvo suskirstyti į tris gydymo grupes: pembrolizumabo 10 mg/kg doze kas 2 savaites (n = 279), arba kas 3 savaites (n = 277), arba ipilimumabo 3 mg/kg doze kas 3 savaites (n = 278) gydytus pacientus. Nebuvo reikalaujama, kad BRAF V600E mutaciją turinčia melanoma sirgę pacientai jau būtų buvę gydyti BRAF inhibitoriumi. Pacientai buvo gydomi pembrolizumabu iki ligos progresavimo arba neapimtino toksinio poveikio atsiradimo. Nustačius pradinių ligos progresavimo įrodymų, kliniškai stabilios būklės pacientus buvo leidžiama gydyti iki ligos progresavimo patvirtinimo. Naviko būklės įvertinimas buvo atliekamas 12-ąją savaitę, po to kas 6 savaites iki 48-osios savaitės, o vėliau kas 12 savaičių.</p> <p>Keynote-002. Tai atviras randomizuotas 2 fazės klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo vyresni nei 18 m. pacientai, sergantys melanoma, <u>prieš tai gydyti ipilimumabu</u> ir, nustačius BRAF V600 mutaciją, BRAF ar MEK inhibitoriumi ar jų deriniu.</p> <p>Klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad pembrolizumabas statistiškai patikimai pailgina išplitusia (nerezekuotina arba metastazavusia) melanoma sergančių ir negydytų ipilimumabu suaugusių pacientų išgyvenamumą be ligos progresijos lyginant su ipilimumabu. Tyrimo metu bendrojo išgyvenamumo mediana nebuvo pasiekta, tačiau 12 mėn. išgyvenusių pacientų dalis pembrolizumabo grupėse buvo statistiškai patikimai didesnė nei ipilimumabo grupėje.</p> <p>Atsižvelgiant į tai, kad ipilimumabas Lietuvoje yra nekompensuojamas, bei į tai, kad Keynote-002 dakarbazinas buvo tik vienas iš kelių kontrolinei grupei gydyti naudotų vaistų, siekiant įvertinti <i>pembrolizumabo (Keytruda)</i> kaštų efektyvumą Lietuvos sveikatos priežiūros sistemos aspektu ir palyginti <i>pembrolizumabą (Keytruda)</i> su Lietuvoje išplitusios melanomos gydymui kompensuojamais vaistais, pareiškėjas nusprendė šioje analizėje remtis netiesioginiais <i>pembrolizumabo (Keytruda)</i> terapinės naudos pranašumo įrodymais. Šiuo tikslu kompanija <i>Redwood outcomes, Merck Sharpe &amp; Dohme</i> užsakymu</p>

		atliko meta-analizę ( <i>Redwood Outcomes. Network meta-analysis of pembrolizumab for 1st and 2nd line treatment of advanced melanoma in patients naïve to treatment with ipilimumab. 197 pages, 2015</i> ).
		(Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/>
6.3	Ekonominio modelio prielaidos ir pradiniai duomenys	
6.3.1	Pasirinkta farmakoekonominės analizės rūšis	Kaštų minimizavimas <input type="checkbox"/> Kaštų efektyvumas <input checked="" type="checkbox"/> Kaštų naudingumas <input type="checkbox"/> (Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/> Atlikta kaštų efektyvumo analizė, kurioje palygintas siūlomas kompensuoti vaistas su šiuo metu išplitusios melanomos gydymui Lietuvoje kompensuojamais vaistais - dakarbazinu, dabrafenibu ir vemurafenibu. Analizė atlikta apskaičiuojant numatomus ligos gydymo kaštus, tenkančius laimėtiems kokybiško gyvenimo metams bei inkrementinių kaštų efektyvumo ir kaštų naudingumo koeficientus.
6.3.2	Pasirinktos lyginamosios alternatyvos	Šiuo metu išplitusios melanomos gydymui Lietuvoje kompensuojamieji vaistai - dakarbazinas, dabrafenibas ir vemurafenibas. (Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/>
6.3.3	Pasirinktų alternatyvų gydymo dozė, paslaugos, trukmė ir kainos	Keytruda kompensuojama kaina išskaičiuota iš gamintojo pateiktos kainos Lietuvai pagal šiuo metu galiojančią kompensuojamųjų vaistų bazinių kainų apskaičiavimo tvarką. <b>VARTOJIMO DOZES IR KAINOS:</b> - pembrolizumabas (Keytruda) 2 mg/kg kas 3 sav. iki ligos progresavimo ar nepriimtų nepageidaujamų poveikių pasireiškimo; vienai vaisto dozei vidutiniškai reikalingos 3 (trys) 50 mg ampulės. Vienos dozės kaina – apie 5,3 tūkst. Eur. <i>Pastabos: 1. taikyta Keynote-006 tyrime naudota dozė – 10 mg/kg kas 2 sav.</i> <i>2. Neaiški gydymo trukmė.</i> <i>Todėl reikia SAM specialistų nuomonės apie vaisto dozavimą.</i> - dakarbazinas 250 mg/m <sup>2</sup> x 5 d. kas 3 sav. iki ligos progresavimo arba pavojingų nepageidaujamų poveikių pasireiškimo (registruota vartojimo trukmė - kol vaistas yra naudingas pacientui), Vienai dozei reikiamas vaisto kiekis yra 450 mg per dieną (1,8 m <sup>2</sup> X 250 mg/m <sup>2</sup> = 450). vienai vaisto dozei vidutiniškai reikalingos 5 (penkios) 100 mg ampulės – 22,7 Eur, o vienam vaisto vartojimo ciklui - 25 ampulės – apie 570 Eur. - dabrafenibas ir vemurafenibas 150 mg ir 960 mg dozėmis 2 kartus dienoje; iki pavojingų nepageidaujamų poveikių pasireiškimo arba ligos progresavimo. (apie 7 mėn.) Dabrafenibas vartojamas 150 mg dozėmis du kartus dienoje, 7 dienas per savaitę iki ligos progresavimo arba pavojingų nepageidaujamų poveikių pasireiškimo. Remiantis šiuo vaisto vartojimo režimu 30-ies dienų laikotarpiui reikiamo dabrafenibo kiekio kaina yra 7,9 tūkst. Eur. 7 mėn. gydymo kaina – apie 50 tūkst. Eur.

		<p>Vemurafenibas vartojamas 960 mg dozėmis du kartus dienoje 7 dienas per savaitę iki ligos progresavimo arba pavojingų nepageidaujamų poveikių pasireiškimo. Remiantis šiuo vaisto vartojimo režimu 7-ių dienų laikotarpiui reikiamo vemurafenibo kiekio kaina yra 1594,78 Eur arba 6834,77 Eur už 30-ies dienų gydymo ciklą. 7 mėn. gydymo kaina – apie 50 tūkst. Eur.</p> <p>Pažymėtina, kad pareiškėjas yra pasirašęs su VLK gydymo prieinamumo gerinimo ir rizikos pasidalijimo sutartį dėl vaistinio preparato Vemurafenibo grąžintinos kainos dalies procentas, todėl faktinė gydymo kaina yra mažesnė.</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <table border="0"> <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 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 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 type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
Pacientų skaičius	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
6.4	Gydymo rezultatai	<p>Pembrolizumabas statistiškai patikimai pailgina išplitusia (nerezekuotina arba metastazavusia) melanoma sergančių ir negydytų ipilimumabu suaugusių pacientų išgyvenamumą be ligos progresijos lyginant su ipilimumabu.</p> <p>(Pasirinktas vertinimo rodiklis, jo atitiktis terapijos tikslams)</p> <table border="0"> <tr> <td>Tinkamai</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Netinkamai</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	Tinkamai	<input checked="" type="checkbox"/>	Netinkamai	<input type="checkbox"/>																	
Tinkamai	<input checked="" type="checkbox"/>	Netinkamai	<input type="checkbox"/>																				
6.5	Kaštai	<p>Įvertinti gydymo kaštus yra sunku, nes trūksta informacijos apie gydymo trukmę, vietą gydymo schemeje, taip pat apie tikslų vaisto Keytruda dozavimą (SPC nurodytas vienas dozavimas, o klinikiniuose tyrimuose – kitas). Tiksliesniam įvertinimui reikia SAM specialistų konsultantų nuomonės.</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th></th> <th>Įvertinti</th> <th>Neįvertinti</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Medikamentinio gydymo</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Nemedikamentinio gydymo</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Nemedicininiai kaštai</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table> <p>Patiriami kaštų vertinami:</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <table border="0"> <tr> <td>Tinkamai</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Netinkamai</td> <td><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>Bus įvertinta, gavus SAM specialistų konsultantų nuomonę apie gydymo trukmę, vietą gydymo schemeje, taip pat apie tikslų vaisto Keytruda dozavimą praktikoje</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <table border="0"> <tr> <td>Tinkamai</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Netinkamai</td> <td><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.</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <table border="0"> <tr> <td>Galimas</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Negalimas</td> <td><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, tačiau trūksta informacijos apie gydymo trukmę, vietą gydymo schemeje, taip pat apie tikslų vaisto Keytruda dozavimą</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p>																					

		Tinkamai <input type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/>
6.9	Analizės rezultatai	Bus įvertinta, gavus SAM specialistų konsultantų nuomonę apie gydymo trukmę, vietą gydymo schemoje, taip pat apie tikslų vaisto Keytruda dozavimą praktikoje
6.10	Analizės rezultatų vertinimas ir išvada	Farmakoekonominė nauda neįrodyta <small>(Analizės rezultato / rodiklio kokybinis vertinimas ir palyginimas su ribinėmis vertėmis)</small>

- 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	SMC 2015-11-09	Siūlo kompensuoti <i>as monotherapy for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults. This submission relates to use in adults previously untreated with ipilimumab.</i>
7.1.2	NICE	Siūlo kompensuoti <i>Pembrolizumab (Keytruda) is recommended. This drug is a possible treatment for adults with melanoma that: -can't be completely removed by surgery or has spread to other parts of the body -has not been treated with ipilimumab before.</i>

## VIII. FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO IŠVADA

Farmakoekonominė vertė balais – 1,5 balo

Komentaras

Gavus SAM specialistų konsultantų informaciją apie gydymo trukmę vaistiniu preparatu *Keytruda*, vietą gydymo schemoje bei tikslų dozavimą, farmakoekonominė vertė bus patikslinta. Taip pat siūlome pareiškėjui atnaujinti deklaruotas kainas ES šalyse.