

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

2017-02-07  
(data)  
Vilnius  
(sudarymo vieta)

Vertinimas

pirminis   
patikslintas

2016-08-24; Nr. (1.2.10.3-253)BR-2866  
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. <i>Pastaba: tai yra registruota indikacija</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	Melanoma
6.2	Gydymo rezultatų pagrįstumas ir šaltiniai	<p>Pagrindiniai įrodymai apie pembrolizumabo (Keytruda) terapinę naudą gydant išplitusią melanomą yra iš dvejų klinikinių tyrimų Keynote-006 ir Keynote-002.</p> <p>Šiuose tyrimuose pembrolizumabas (Keytruda) 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 nebepriimtino 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 savaitių.</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 pembrolizumabo (Keytruda) kaštų efektyvumą Lietuvos sveikatos priežiūros sistemos aspektu ir palyginti pembrolizumabą (Keytruda) su Lietuvoje išplitusios melanomos gydymui kompensuojamais vaistais, pareiškėjas nusprendė šioje analizėje remtis netiesioginiais pembrolizumabo (Keytruda) terapinės naudos pranašumo įrodymais. Šiuo tikslu kompanija <i>Redwood outcomes, Merck Sharpe &amp; Dohme</i></p>

		<p>užsakymu 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>).</p> <hr/> <p>(Nurodyti argumentus) 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"/> Kaštų efektyvumas <input checked="" type="checkbox"/> Kaštų naudingumas <input type="checkbox"/></p> <hr/> <p>(Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p> <p>Atlikta kaštų efektyvumo analizė. Analizė atlikta apskaičiuojant numatomus ligos gydymo kaštus, tenkančius laimėtiems kokybiško gyvenimo metams bei inkrementinių kaštų efektyvumo ir kaštų naudingumo koeficientus.</p>
6.3.2	Pasirinktos lyginamosios alternatyvos	<p>Šiuo metu išplitusios melanomos gydymui Lietuvoje kompensuojamieji vaistai - dakarbazinas bei dabrafenibas ir vemurafenibas, kai nustatyta BRAF mutacija.</p> <hr/> <p>(Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>
6.3.3	Pasirinktų alternatyvų gydymo dozė, paslaugos, trukmė ir kainos	<p>Keytruda kompensuojama kaina išskaičiuota iš gamintojo pateiktos kainos Lietuvai pagal šiuo metu galiojančią kompensuojamųjų vaistų bazinių kainų apskaičiavimo tvarką. Kitų vaistinių preparatų kainos paimtos iš Kompensuojamųjų vaistinių preparatų kainyno.</p> <p><b>VARTOJIMO DOZĖS IR KAINOS:</b></p> <p>- 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 5,4 tūkst. Eur. 7 ciklai (pirmaeiliam gydymui) kainuoja apie 38 tūkst. Eur, 4 ciklai (antraeiliam gydymui) – apie 21,7 tūkst. Eur.</p> <p><i>Pastabos: Keytruda gydymo kainos buvo skaičiuotos atsižvelgiant į SPC ir SAM specialistų konsultantų pateiktą informaciją, kad Keytruda dozavimas yra 2mg/kg kas 3 sav. Gydymo trukmė – iki ligos progresavimo (pirmaeiliam gydymui – 7 ciklai, antraeiliam gydymui – 4 ciklai).</i></p> <p><i>SAM specialistai konsultantai rekomenduoja skirti Keytruda pirmaeiliam gydymui, kai nenustatyta BRAF mutacija arba antraeiliam gydymui, kai yra nustatyta BRAF mutacija.</i></p> <p>- 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 penkios 100 mg ampulės – 22,7 Eur, o vienam vaisto vartojimo ciklui - 25 ampulės – apie 570 Eur.</p> <p>- dabrafenibas ir vemurafenibas 150 mg ir 960 mg dozėmis 2 kartus dienoje; iki pavojingų nepageidaujamų poveikių pasireiškimo arba ligos progresavimo (apie 7 mėn.) . Gydymo kaina – apie 40 tūkst. Eur.</p>

		<p>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 7 mėn. gydymo kaina – apie 40 tūkst. Eur.</p> <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 mėn. gydymo kaina – apie 40 tūkst. Eur.</p> <p>Pažymėtina, kad pareiškėjas yra pasirašęs su VLK gydymo prieinamumo gerinimo ir rizikos pasidalijimo sutartį dėl vaistinių preparatų vemurafenibo ir dabrafenibo grąžintinos kainos dalies procentas. Šie vaistiniai preparatai yra kompensuojami tik pirmaeiliam melanomos gydymui. Todėl pagal SAM specialistų konsultantų pateiktą atsakymą, skiriant Keytruda antraeiliam gydymui, negalima lyginti su vemurafenibu ar dabrafenibu.</p> <hr/> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <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 checked="" 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 checked="" 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 checked="" 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 checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Kiti kaštai</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	Vaistų ar gydymo paslaugų kaina	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Vaistų dozavimas ir trukmė	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Gydymo paslaugų apimtys ir trukmė	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Kiti kaštai	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Pacientų skaičius	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Tinkamai	Netinkamai																					
Nepakankamas vertinimo laikotarpis	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Vaistų ar gydymo paslaugų kaina	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Vaistų dozavimas ir trukmė	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Gydymo paslaugų apimtys ir trukmė	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Kiti kaštai	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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> <hr/> <p style="text-align: center;">(Pasirinktas vertinimo rodiklis, jo atitiktis terapijos tikslams)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>																					
6.5	Kaštai	<p>Vienos dozės kaina – apie 5,4 tūkst. Eur. 7 ciklai (pirmaeiliam gydymui) kainuoja apie 38 tūkst. Eur, 4 ciklai (antraeiliam gydymui) – apie 21,7 tūkst. Eur.</p> <hr/> <table border="0" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th></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> <p>Tinkamai <input 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>Pateiktoje farmakoeconominėje analizėje nurodyta, kad lyginant Keytruda su dakarbazinu yra prailginamas išgyvenamumas be ligos progresavimo ir bendrasis išgyvenamumas, bei suteikia 2,22 papildomus kokybiško gyvenimo metus. Tai kainuotų apie 16,9 tūkst. Eur.</p> <p><i>Pastaba:</i>  Prašome pareiškėją atskirai nurodyti ir pateikti farmakoeconominėje analizėje naudotus šaltinius, iš kurių yra paimti duomenys apie LYG ir QALY, nes paraiškoje pateiktame sąraše šių duomenų nerasta. Visi informaciniai šaltiniai yra susieti su Ipilimumabu.</p>																					

		(Nurodyti argumentus) Tinkamai <input type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/>
6.7	Analizės pakartojamumas	Analizė yra pakartojama. (Nurodyti argumentus) Galimas <input checked="" type="checkbox"/> Negalimas <input type="checkbox"/>
6.8	Analizės tinkamumas vertinti	Analizė yra sunkiai suprantama, bet didesnė dalis duomenų tinkami vertinti. Tačiau kai kurie pateikti duomenys nėra paremti šaltiniais arba nurodyti šaltiniai yra neteisingi. Prašome juos patikslinti. (Nurodyti argumentus) Tinkamai <input type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/>
6.9	Analizės rezultatai	Gydymas Keytruda pailgina bendrą išgyvenamumą, tačiau jo kompensavimas padidina PSDF biudžeto išlaidas.
6.10	Analizės rezultatų vertinimas ir išvada	Farmakoeconominė nauda neįrodyta, nes vaistinio preparato gydymo kaina yra daug didesnė negu šiuo metu kompensuojamo gydymo dakarbazinu. Svarstant šią paraišką, siūlome tiksliai apibrėžti vaistinio preparato Keytruda skyrimo sąlygas pagal SAM specialistų konsultantų pateiktą informaciją. Pažymėtina, kad NICE rekomenduoja skirti Keytruda tik po gydymo ipilimumabu, kuris Lietuvoje nėra kompensuojamas.  (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	SMC 2016-12-09	Nerekomenduoja <i>The submitting company did not present a sufficiently robust economic analysis and in addition its justification of the treatment's cost in relation to its health benefits was not sufficient to gain acceptance by SMC.</i>
7.1.2	NICE 2015-02-07	Siūlo kompensuoti <i>Pembrolizumab is recommended as an option for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults only:</i> •after the disease has progressed with ipilimumab and, for BRAF V600 mutation -positive disease, a BRAF or MEK inhibitor and •when the company provides pembrolizumab with the discount agreed in the patient access scheme

**VIII. FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO IŠVADA**

Farmakoekonominė vertė balais – 4,5 balo

Komentaras

Siūlome nustatyti aiškias vaistinio preparato Keytruda skyrimo sąlygas pagal SAM specialistų konsultantų pateiktą informaciją.