

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

2017-08-08

(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 | 2016-03-07; 9-5790 |
| 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 | Plaučių vėžys | C34 Plaučių vėžys | Monoterapija pembrolizumabu yra skirta metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pirmosios eilės gydymui pacientams, kurių navikuose PD-L1 raiška naviko proporcijos balais yra ≥ 50 proc., o EGFR naviko ar ALK translokacijų nenustatyta 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 pagrindimas ir šaltiniai | <p>KEYNOTE-024: kontroliuotas klinikinis tyrimas su NSLPV sergančiais dar negydytais pacientais</p> <p>Pembrolizumabo saugumas ir veiksmingumas gydant dar negydytą metastazavusį NSLPV buvo tirtas daugiacentrio, kontroliuoto klinikinio tyrimo KEYNOTE-024 metu. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ tyrimu nustatyta PD-L1 raiška buvo 50 % naviko proporcijos balų (NPB).</p> <p>Pacientams atsitiktine tvarka (1:1) buvo paskirtas gydymas arba pembrolizumabo 200 mg doze kas 3 savaites (n = 154), arba tyrėjo parinkta chemoterapija, kurios sudėtyje buvo platinos preparatas (n = 151; įskaitant pemetreksedą su karboplatina, pemetreksedą su cisplatina, gemcitabiną su cisplatina, gemcitabiną su karboplatina arba paklitakselį su karboplatina. Neplokščialąsteliu vėžiu sergantiems pacientams galėjo būti taikomas palaikomasis gydymas pemetreksedu). Pacientai pembrolizumabu buvo gydomi iki nebepriimtino toksinio poveikio arba iki ligos progresavimo. Pasireiškus ligos progresavimui gydymas galėjo būti tęsiamas, jeigu paciento būklė buvo kliniškai stabili ir, tyrėjo nuomone, būtų gauta klinikinė nauda. Nesant ligos progresavimo pacientai galėjo būti gydomi iki 24 mėnesių. Į šį tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurių naviko genome buvo nustatyta EGFR ar ALK aberacijų; sirgę autoimunine liga, per 2 gydymo metus reikalavusia sisteminiu gydymu; kuriems dėl medicininės būklės reikėjo taikyti imunosupresiją; kurie prieš tyrimą per 26 savaites gavo daugiau kaip 30 Gy krūtinės apšvitos. Naviko būklė buvo įvertinama kas 9 savaites. Pacientus, kuriems buvo taikoma chemoterapija, nustačius nepriklausomai patikrintą ligos progresavimą, buvo galima perkelti į kitą grupę ir paskirti pembrolizumabo.</p> <p>Pirmine vertinamąja baigtimi vertintas išgyvenamumas be ligos progresavimo.</p> <p>Antrinėmis vertinamosiomis baigtimis buvo vertinamas bendras išgyvenamumas ir objektyvaus atsako dažnis.</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>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p> |

| | | Atlikti nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo pembrolizumabu kaštų efektyvumo analizę, palyginant siūlomą kompensuoti vaistą su šiuo metu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui naudojama chemoterapija platinos preparatų pagrindu. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|---|---|--|----------|------------|------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|----------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------|--------------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|--------------------------|
| 6.3.2 | Pasirinktos lyginamosios alternatyvos | Šiuo metu išplitusios melanomos gydymui Lietuvoje kompensuojamieji vaistai -pemetreksedu ir karboplatina, arba pemetreksedu ir cisplatina, arba gemcitabinu ir cisplatina, arba gemcitabinu ir karboplatina, arba paklitakseliu ir cisplatina. (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. VARTOJIMO DOZES IR KAINOS: - pembrolizumabas (Keytruda) 200 mg kas 3 sav., vaisto vartojimo trukmė modeliuojama naudojant klinikinio tyrimo Keynote-024 duomenis: iki ligos progresavimo. Nesant ligos progresavimo pacientai galėjo būti gydomi iki 24 mėnesių Vienai vaisto dozei vidutiniškai reikalingos keturios 50 mg ampulės. Pemetrexedum dozė yra 500 mg/m ² kūno ploto. Ji infuzuojama į veną per 10 minučių pirmą kiekvieno 21 dienos gydymo ciklo dieną. Skiriami 4 ciklai. Pažymime, kad vaistinio preparato Pemetrexedum kaina yra mažesnė nei nurodyta Kompensuojamųjų vaistinių preparatų kainyne, nes su šio vaistinio preparato registruotoju yra pasirašyta gydymo prieinamumo gerinimo ir rizikos pasidalijimo sutartis, kurioje nustatyta grąžintina kainos dalis procentais. Faktinė kaina yra konfidenciali. (Nurodyti argumentus) <table style="width: 100%; border: none;"> <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 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 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 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 | Pirmine vertinamąja baigtimi vertintas išgyvenamumas be ligos progresavimo, kuris buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis pembrolizumabo grupėje lyginant su pacientų, gydytų chemoterapija platinos preparatų pagrindu, grupe, atitinkamai 10,3 mėn. (95 proc. PI 6,7 – neįvertinta) ir 6,0 mėn. (95 proc. PI 4,2 – 6,2), santykinė rizika - 0,50 (95 proc. PI 0,37 – 0,68; P<0,001). Antrinėmis vertinamosiomis baigtimis buvo vertinamas bendras išgyvenamumas ir objektyvaus atsako dažnis. a. Bendras 6 mėn. išgyvenamumas buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis pembrolizumabo grupėje lyginant su pacientų, gydytų chemoterapija platinos preparatų pagrindu, grupe, ir siekė atitinkamai 80,2 proc. (95 proc. PI 72,9-85,7) ir 72,4 proc. (95 proc. PI 64,5-78,9), santykinė rizika - 0,60 (95 proc. PI 0,41-0,89; P = 0,005). b. Objektyvaus atsako dažnis buvo statistiškai reikšmingai didesnis pembrolizumabo grupėje lyginant su pacientų, gydytų chemoterapija platinos preparatų pagrindu, grupe, atitinkamai 44,8 proc. (95 proc. PI 36,8-53,0) ir 27,8 proc. (95 proc. PI 20,8-35,7). | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|---|--|--|-----------|-------------|-----------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------------------------|
| | | (Pasirinktas vertinimo rodiklis, jo atitikties terapijos tikslams) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/> | | | | | | | | | | | | |
| 6.5 | Kaštai | Vienerių metų gydymo kaina vaistiniu preparatu Keytruda yra apie 117 tūkst. Eur. Jei liga neprogresuoja ir gydymas trunka iki dviejų metų, tai kaina dvigubėja. Gydymas vaistiniu preparatu Pemetrexedu+cisplatina (brangiausia šiuo metu naudojama kompensuojama chemoterapija platinos preparatų pagrindu) kainuoja apie 6 tūkst. Eur. <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">Įvertinti</td> <td style="text-align: center;">Neįvertinti</td> </tr> <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> </table> Patiriami kaštų vertinami: (Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" 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"/> |
| | 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) | Pateiktoje farmakoeconominėje analizėje nurodyta, kad gydymas suteikia 1,42 papildomus kokybiško gyvenimo metus. Tai kainuotų apie 78 tūkst. Eur. (Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" 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 tinkama vertinti (Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/> | | | | | | | | | | | | |
| 6.9 | Analizės rezultatai | Gydymas pembrolizumabu prailgina bendrąjį išgyvenamumą, tačiau jo kompensavimas padidina PSDF biudžeto lėšas | | | | | | | | | | | | |
| 6.10 | Analizės rezultatų vertinimas ir išvada | Farmakoeconominė nauda neįrodyta (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 2017-07-10 | Siūlo kompensuoti su apribojimu: <i>treatment with pembrolizumab is subject to a two-year clinical stopping rule.</i> |
| 7.1.2 | NICE 2017-06-28 | Siūlo kompensuoti Pembrolizumab is recommended for use within the Cancer Drugs Fund as an option for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer in adults, only if: <ul style="list-style-type: none"> • their tumours express PD-L1 with at least a 50% tumour proportion score and have no epidermal growth factor receptor- or anaplastic lymphoma kinase-positive mutations • pembrolizumab is stopped at 2 years of uninterrupted treatment and no documented disease progression • the conditions in the <u>managed access agreement</u> for pembrolizumab are followed. |

VIII. FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO IŠVADA

Farmakoekonominė vertė balais – 4,5 balo

Komentaras

Siūlome nustatyti skyrimo sąlygas, kaip rekomenduoja NICE ir SMC.