

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

2019-08-21

(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	2019-04-24, Nr. 9-7487
1.2	Pareiškėjas	UAB „Bayer“
1.3	Vaistinio preparato gamintojas	Bayer

II. DUOMENYS APIE VAISTINĮ PREPARATĄ

2.1	Vaistinio preparato bendrinis pavadinimas	Regarofenibas		
2.2	Vaistinio preparato ATC kodas	L01XE21		
2.3	Vaistinio preparato pavadinimas	Stivarga		
2.4	Vaistinio preparato forma	Vaistinio preparato stiprumas	Vaistinio preparato dozuočių skaičius pakuotėje	
2.4.1	Plėvele dengtos tabletės	40 mg	N84	

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	Storosios (gaubtinės) žarnos piktybinis navikas, tiesiosios ir riestinės gaubtinės žarnos jungties piktybinis navikas ir tiesiosios žarnos piktybinis navikas	C18-C20	Storosios (gaubtinės) žarnos piktybinis navikas Tiesiosios ir riestinės gaubtinės žarnos jungties piktybinis navikas Tiesiosios žarnos piktybinis navikas	Pacientams, kuriems prieš tai buvo taikytas gydymas chemoterapija, anti-VEGF, anti-EGFR terapija arba kuriems jo taikyti negalima

*Duomenys pagal paraišką įrašyti vaistinių preparatų 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	Storosios (gaubtinės) žarnos piktybinis navikas, tiesiosios ir riestinės gaubtinės žarnos jungties piktybinis navikas ir tiesiosios žarnos piktybinis navikas
6.2	Gydymo rezultatų pagrįstumas ir šaltiniai	CORRECT (2013). Dvigubai aklas, randomizuotas, daugiacentris, placebo kontroliuojamas, III fazės klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 760 pacientų, sergančių metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžiu, kuris progresavo po nesėkmingo standartinio gydymo. Pacientams santykiu 2:1 buvo paskirtas gydymas <i>Regorafenibum</i> 160 mg kartą per parą 3 gydymo savaites (po kurių daroma 1 savaitės pertrauka) + geriausia palaikomoji terapija arba placebo + geriausia palaikomoji terapija. Pirminis vertinimo rodiklis buvo bendrasis išgyvenamumas. Lyginamosios grupės buvo panašios pagal pradinius demografinius ir kliniskus rodiklius. <i>Regorafenibum</i> vartojimas, kartu taikant geriausią palaikomąją terapiją, palyginti su placebo (kartu taikant geriausią palaikomąją terapiją), reikšmingai pailgino išgyvenamumą (pirminis vertinimo rodiklis): rizikos santykis 0,774 (p=0,005178 stratifikuotas log rank testas), bendrojo išgyvenamumo mediana: 6,4 mėnesio palyginti su 5,0 mėnesiais (95% PI 0,636; 0,942). Trijų mėnesių išgyvenamumas <i>Regorafenibum</i> grupėje buvo pasiektas 80,3% pacientų ir placebo grupėje – 72,7% pacientų. Atitinkamai šešių mėnesių išgyvenamumas buvo 52,5% ir 43,5% pacientų, devynių mėnesių išgyvenamumas 38,2% ir 30,8% pacientų. Išgyvenamumas neprogresuojant ligai buvo reikšmingai ilgesnis pacientams, kurie gavo <i>Regorafenibum</i> kartu su geriausia palaikomąja terapija (rizikos santykis: 0,494, p<0,000001). Skiriant <i>Regorafenibum</i> su geriausia palaikomąja terapija išgyvenamumas neprogresuojant ligai buvo 1,9 mėn. (95% PI 1,9; 2,1) ir skiriant placebo su geriausia palaikomąja terapija – 1,7 mėn. (95% PI 1,7; 1,7). Bendro išgyvenamumo ir išgyvenamumo neprogresuojant ligai pogrupių analizė pagal amžių (< 65; ≥ 65), lytį, ECOG aktyvumo būklę, pirminę ligos lokalizaciją, laiką, kai pirmąkart diagnozuotos metastazės, ankstesnį priešvėžinį gydymą, ankstesnių eilių gydymą nuo metastazių ir pagal KRAS geno mutaciją parodė gydymo <i>Regorafenibum</i> poveikio pranašumą prieš placebo. Objektivaus atsako dažnis skiriant <i>Regorafenibum</i> su geriausia palaikomąja terapija buvo nustatytas 1,0% pacientų ir skiriant placebo kartu su geriausia palaikomąja terapija buvo nustatytas 0,4% pacientų. Ligos kontrolė buvo pasiekta 41,0% (207 iš 505) pacientų gydytų <i>Regorafenibum</i> su geriausia palaikomąja terapija ir 14,9% (38 iš 255) pacientų, gydytų placebo su geriausia palaikomąja terapija, p<0,0001. Buvo padaryta išvada, kad <i>Regorafenibum</i> , skiriamas pacientams, sergantiems metastaziniu gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžiu, kuriems prieš tai buvo taikytas įprastas gydymas arba kuriems jo taikyti negalima,

		<p>reikšmingai prailgina bendrąjį išgyvenamumą ir išgyvenamumą neprogresuojant ligai, palyginti su placebo.</p> <p>Kaip papildomas pateiktas CONCUR (2015) tyrimas. Didžioji dalis pacientų, dalyvavusių šiame tyrime buvo azijiečiai, todėl pateikiami tik pagrindiniai šio tyrimo duomenys. <i>Regorafenibum</i> veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti antrojo III fazės, tarptautinio, daugiacentrio, atsitiktinės atrankos, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo tyrimo (CONCUR) metu 204 anksčiau gydytiems pacientams azijiečiams (>90% sudarė Rytų azijiečių), sergantiems metastaziniu gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžiu, kuris progresavo po nesėkmingos chemoterapijos fluoropirimidino preparatais. Tik 59,5% pacientų, dalyvavusių CONCUR tyrime, anksčiau taip pat buvo gydomi VEGF arba EGFR veikiančiais preparatais. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas. <i>Regorafenibum</i> vartojimas, kartu taikant geriausią palaikomąją terapiją, palyginus su placebo (kartu taikant geriausią palaikomąją terapiją), reikšmingai pailgino bendrąjį išgyvenamumą: rizikos santykis 0,550 (p=0,000159 stratifikuotas log rank testas), bendrojo išgyvenamumo mediana 8,8 mėnesio, palyginus su 6,3 mėnesiais [95 % PI 0,395; 0,765]. Išgyvenamumas neprogresuojant ligai taip pat buvo reikšmingai ilgesnis pacientams, kurie gavo <i>Regorafenibum</i> kartu su geriausia palaikomąja terapija (rizikos santykis: 0,311, p<0,000001), išgyvenamumo neprogresuojant ligai mediana 3,2 mėnesio vartojant <i>Regorafenibum</i> palyginti su 1,7 mėnesio vartojant placebo. <i>Regorafenibum</i> kartu su geriausia palaikomąja terapija vartojimo saugumo duomenys, gauti CONCUR tyrimo metu, atitiko saugumo duomenis, gautus CORRECT tyrimo metu.</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> <hr/> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>
6.3.2	Pasirinktos lyginamosios alternatyvos	<p>Įvertinimui atlikti buvo panaudota kaštų efektyvumo analizė. Kaštų efektyvumo analizėje Regorafenibum skiriamas su geriausia palaikomąja terapija buvo lyginamas tik su geriausia palaikomąja terapija.</p> <p>Analizėje buvo vertinami gydymo kaštai už papildomus gyvenimo metus (LYG – Life Years Gained) skiriant vaistus suaugusiems pacientams, sergantiems metastaziniu gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžiu, kuriems prieš tai buvo taikytas įprastas gydymas arba kuriems jo taikyti negalima.</p> <p>Duomenys apie papildomus gyvenimo metus (LYG) paimti iš CORRECT (2013) klinikinio tyrimo duomenų.</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>Kaštų efektyvumo analizėje, apskaičiuojant visus vieno paciento gydymo kaštus, buvo atsižvelgiama tik į Regorafenibum kainą ir į geriausios palaikomąsios terapijos kainą, kiti gydymo kaštai buvo laikomi vienodi..</p> <p>Kompensuojama Regorafenibum kaina yra išskaičiuota iš gamintojo pateiktos kainos Lietuvai vadovaujantis šiuo metu galiojančia kompensuojamųjų vaistų bazinių kainų apskaičiavimo tvarka.</p>

		<p>Apskaičiuojant geriausios palaikomosios terapijos kainą duomenys paimti iš VLK tinklapyje viešai skelbiamų sveikatos priežiūros paslaugų bazinių kainų.</p> <p>Vaistų dozavimas ir gydymo trukmė paimti pagal vaistinio preparato charakteristikų santraukose nurodytą vaisto vartojimą.</p> <p>Kaštams ir efektyvumui nuolaida nebuvo taikoma, kadangi gydymo trukmė ir pacientų išgyvenamumas yra mažesni, negu vieneri metai.</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>Pakankamas 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 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	Pakankamas 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 type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Kiti kaštai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pacientų skaičius	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Tinkamai	Netinkamai																					
Pakankamas 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 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>Farmakoeconominėje analizėje klinikinio efektyvumo rodikliu pasirinkti papildomi gyvenimo metai.</p> <hr/> <p style="text-align: center;">(Pasirinktas vertinimo rodiklis, jo atitiktis terapijos tikslams)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%;">Tinkamai</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="width: 30%;">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"/>																				
6.5	Kaštai	<p>Apskaičiuojant visus vieno paciento gydymo kaštus buvo atsižvelgiama tik į vaistų kainas ir į geriausios palaikomosios terapijos kaštus, kiti gydymo kaštai buvo laikomi vienodi.</p> <p>Modelyje laikoma, kad Regorafenibum dozė yra 160 mg (4 tabletės po 40 mg), vartojama vieną kartą per parą 3 savaites, po kurių daroma 1 savaitės pertrauka. Vidutinė gydymo trukmė 2,8 mėnesio. Analizėje laikoma, kad gydymas ligai progresavus bus nutrauktas.</p> <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 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> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%;">Tinkamai</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="width: 30%;">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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nemedicininiai kaštai	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Tinkamai	<input checked="" type="checkbox"/>	Netinkamai	<input 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"/>																					
Tinkamai	<input checked="" type="checkbox"/>	Netinkamai	<input type="checkbox"/>																				
6.6	Gydymo rezultatų ir kaštų ryšys (ar įvertinami visi kaštai gydymo rezultatams pasiekti)	<p>Analizėje įvertinti ne visi kaštai reikalingi rezultatams pasiekti. Nėra vertinama, papildomai, kokia palaikomoji terapija bus taikoma, neatsižvelgiama į tai, kad Regorafenibu gydytų pacientų išgyvenamumas yra ilgesnis ir jiems bus taikomas ilgesnis palaikomasis gydymas, taip pat neatsižvelgiama į slaugos paslaugoms reikalingas išlaidas.</p> <p>Analizėje nieko neužsimenama apie tai, kad sunkių šalutinių poveikių dažnis buvo didesnis vartojant regorafenibą. Tai ypač pasakytina apie tam tikrų tipų odos bėrimus (egzantemas), plaštakų ir pėdų sindromą, nuovargį ir viduriavimą.</p> <hr/> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%;">Tinkamai</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="width: 30%;">Netinkamai</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> </table>	Tinkamai	<input type="checkbox"/>	Netinkamai	<input checked="" type="checkbox"/>																	
Tinkamai	<input type="checkbox"/>	Netinkamai	<input checked="" type="checkbox"/>																				
6.7	Analizės pakartojamumas	<p>Analizė yra pakartojama, tačiau trūksta paaiškinimų kaip apskaičiuoti gydymo paslaugų kaštai, kodėl jie laikomi abejose pacientų grupėse vienodi</p> <hr/> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%;">Galimas</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="width: 30%;">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	Analizė yra tinkama vertinti																					

		(Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/>
6.9	Analizės rezultatai	CORRECT (2013) klinikinio tyrimo duomenimis skiriant <i>Regorafenibum</i> , kartu taikant geriausią palaikomąją terapiją bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 6,4 mėnesio ir skiriant placebą, kartu taikant geriausią palaikomąją terapiją, bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 5,0 mėnesiai. Pacientams papildomai buvo suteikiamams 0,11666 gyvenimo metai . Atlikus kaštų efektyvumo analizę buvo nustatyta, kad kaštai už vienus papildomus gyvenimo metus (LYG), skiriant gydymą su <i>Regorafenibum</i> , lyginant su geriausia palaikomąja terapija, yra lygūs 56938 eurams, su sąlyga, kad gydymas bus tęsiamas iki ligos progresavimo (vidutiniškai 3 mėnesius). Analizėje atsižvelgta ne į visus faktorius, kurie gali turėti įtakos vieno paciento gydymo kainai (tokius kaip slaugos paslaugos, pašalinių reiškinų gydymui reikalingos išlaidos ir tt) todėl šis skaičius gali būti didesnis. Papildomų QALY skaičius nenustatytas.
6.10	Analizės rezultatų vertinimas ir išvada	Analizėje neįrodyta papildoma farmakoekonominė nauda. (Analizės rezultato / rodiklio kokybinis vertinimas ir palyginimas su ribinėmis vertėmis)

- 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	NICE	Nevertinta, nes nepateiktas prašymas kompensuoti šiai indikacijai
7.1.2.	SMC	Nevertinta, nes nepateiktas prašymas kompensuoti šiai indikacijai

VIII. FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO IŠVADA

Farmakoekonominė vertė balais – 3,5 balo

Komentaras

Mažinti vaisto kainą, koreguoti farmakoekonominę analizę.