

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

2019-11-15

(data)

\_\_\_\_\_ Vilnius \_\_\_\_\_

(sudarymo vieta)

Vertinimas

pirminis

patikslintas

\_\_\_\_\_ 2019-09-13, Nr. 10-5666 \_\_\_\_\_

Paskutinio vertinimo protokolo, kuris tikslinamas, data ir Nr.

**I. DUOMENYS APIE PARAIŠKĄ**

1.1	Paraiškos registracijos data ir numeris	2019-04-24, Nr. 9-7488
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	Virškinamojo trakto stromos navikai	C15-C20	Stemplės piktybinis navikas Skrandžio piktybinis navikas Storosios (gaubtinės) žarnos piktybinis navikas Tiesiosios ir riestinės gaubtinės žarnos jungties piktybinis navikas Tiesiosios žarnos piktybinis navikas	Jei navikas progresuoja vartojant imatinibą ir sunitinibą arba pacientas netoleruoja gydymo šiais vaistiniais preparatais

\*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	Virškinamojo trakto stromos navikai
6.2	Gydymo rezultatų pagrindumas ir šaltiniai	<p>GRID (2013). III fazės, dvigubai aklas, randomizuotas, daugiacentris, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas. Pacientams, kuriems nustatyti virškinimo trakto stromos navikai, ir kurie anksčiau buvo gydyti 2 tirozinkinazės inhibitoriais (Imatinibum ir Sunitinibum), atsitiktine tvarka santykiu 2:1 kartu su geriausia palaikomąja terapija buvo paskirtas gydymas Regorafenibum 160 mg kartą per parą 3 gydymo savaites (po kurių daroma 1 savaitės pertrauka) arba placebo. Pacientams, kuriems liga progresavo, buvo siūloma vartoti Regorafenibum atvirojo (neužkoduoto) tyrimo būdu (kryžminis pasirinkimas). Lyginamosios grupės buvo panašios pagal pirminius klinikinius ir demografinius rodiklius. Pirminis vertinimo rodiklis buvo išgyvenamumas neprogresuojant ligai. Regorafenibum vartojimas, kartu taikant geriausią palaikomąją terapiją, palyginti su placebo (kartu taikant geriausią palaikomąją terapiją), reikšmingai pailgino išgyvenamumą neprogresuojant ligai: rizikos santykis buvo 0,268 (95% PI 0,185; 0,388) ir išgyvenamumą neprogresuojant ligai mediana - 4,8 mėnesio palyginti su 0,9 mėnesio (<math>p &lt; 0,000001</math>). Santykinė ligos progresavimo arba mirties rizika Regorafenibum gydytiems pacientams sumažėjo maždaug 73,2%, palyginti su placebo vartojusiais pacientais. Išgyvenamumo neprogresuojant ligai padidėjimas buvo nuoseklus, nepriklausomai nuo amžiaus, lyties, geografinio regiono, anksčiau pasirinkto gydymo, ECOG. Laikas iki ligos progresavimo buvo reikšmingai ilgesnis pacientams, vartojusiems Regorafenibum ir kartu gavusiems geriausią palaikomąją terapiją nei vartojusiems placebo (kartu taikant geriausią palaikomąją terapiją): rizikos santykis buvo 0,248 (95% PI 0,170; 0,364) ir laiko iki ligos progresavimo mediana - 5,4 mėnesio palyginti su 0,9 mėnesio (<math>p &lt; 0,000001</math>). Bendrojo išgyvenamumo rizikos santykis buvo 0,772 (95% PI, 0,423; 1,408; <math>p = 0,199</math>; bendrojo išgyvenamumo mediana nepasiekta nė vienoje grupėje); 85% pacientų, kurie pradžioje atsitiktinės atrankos būdu buvo priskirti placebo grupei, po ligos progresavimo buvo gydomi Regorafenibum, todėl bendrojo išgyvenamumo duomenų įvertinti nebuvo galima. Objektyvaus atsako dažnis skiriant Regorafenibum su geriausia palaikomąja terapija buvo nustatytas 4,5% pacientų ir skiriant placebo kartu su geriausia palaikomąja terapija buvo nustatytas 1,5% pacientų. Stabili liga buvo nustatyta 71,4% (95 iš 133) pacientų gydytų Regorafenibum su geriausia palaikomąja terapija ir 33,3% (22 iš 66) pacientų, gydytų placebo su geriausia palaikomąja terapija. Ligos kontrolė buvo pasiekta 52,6% (70 iš 133) pacientų gydytų Regorafenibum su geriausia palaikomąja terapija ir 9,1% (6 iš 66) pacientų, gydytų placebo su geriausia palaikomąja terapija, <math>p &lt; 0,0001</math>.</p>

		<p>Buvo padaryta išvada, kad Regorafenibum, skiriamas pacientams, sergantiems metastazavusiu virškinamojo trakto stromos naviku, ligai progresavus taikant standartinį gydymą, reikšmingai prailgina išgyvenamumą neprogresuojant ligai, palyginti su placebo. Tai yra pirmasis klinikinis tyrimas, kurio metu įrodyta kinazės inhibitoriaus nauda šioje labai atsparioje pacientų populiacijoje.</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 kokybiškus gyvenimo metus (QALY) skiriant vaistus suaugusiems pacientams, sergantiems gastrointestiniais stromos navikais, kuriems prieš tai buvo taikytas gydymas Sunitinibu ar Imatinibu arba kuriems jo taikyti negalima.</p> <p>Duomenys apie gydymo Regarofenibu įtaką gastrointestiniais stromos navikais sergantiems pacientams paimti iš klinikinio tyrimo GRID (2013) 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 palaikomosios 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="width: 20%; text-align: center;">Tinkamai</th> <th style="width: 20%; 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>Farmakoekonominėje analizėje klinikinio efektyvumo rodikliu pasirinkti kokybiški gyvenimo metai (QALY) ir papildomi gyvenimo metai (LYG).</p> <hr/> <p>(Pasirinktas vertinimo rodiklis, jo atitiktis terapijos tikslams)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>																					

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. 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 5,4 mėnesio. Analizėje laikoma, kad gydymas ligai progresavus bus nutrauktas.</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <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 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> </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>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> <hr/> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Tinkamai <input type="checkbox"/> Netinkamai <input checked="" type="checkbox"/></p>												
6.7	Analizės pakartojamumas	<p>Analizė nėra pakartojama, trūksta paaiškinimų kaip apskaičiuoti gydymo paslaugų kaštai, kodėl jie laikomi abejose pacientų grupėse vienodi.</p> <p>Analizėje nurodoma, kad duomenys apie papildomus gyvenimo metus ir papildomus kokybiškus gyvenimo metus paimti iš NICE (2017) Didžiojoje Britanijoje pateikto Regorafenibum farmakoekonominio vertinimo, tačiau NICE vertinime nurodoma, kad duomenys apie išgyvenamumo pailgėjimą buvo statistiškai nepatikimi, o tokių skaičių kaip pateikta analizėje NICE ataskaitoje nėra pateikiama.</p> <hr/> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Galimas <input type="checkbox"/> Negalimas <input checked="" type="checkbox"/></p>												
6.8	Analizės tinkamumas vertinti	<p>Analizė yra netinkama vertinti</p> <hr/> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Tinkamai <input type="checkbox"/> Netinkamai <input checked="" type="checkbox"/></p>												
6.9	Analizės rezultatai	<p>Analizės rezultatai neįvertinti, nes nėra aišku kaip yra gauti duomenys apie 2,546 papildomus gyvenimo metus (LYG) skiriant gydymą su Regorafenibum ir vidutiniškai 1,733 pilnaverčio gyvenimo metus (QALY), nes tiek NICE tiek ir SMC nurodo, kad bendrojo išgyvenamumo pailgėjimas buvo statistiškai nepatikimas. NICE pateikiama išvada, kad QALY galėtų kainuoti tarp £40,000 ir £48,000.</p>												
6.10	Analizės rezultatų vertinimas ir išvada	<p>Analizėje neįrodyta papildoma farmakoekonominė nauda</p> <hr/> <p>(Analizės rezultato / rodiklio kokybinis vertinimas ir palyginimas su ribinėmis vertėmis)</p>												

- 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	NICE	Rekomenduoja kaip pasirinkimo galimybę daliai pacientų, jei kompanija taiko prieinamumo gerinimo schemą.
7.1.2.	SMC	Rekomenduojamas taikant prieinamumo gerinimo schemą daliai pacientų

## VIII. FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO IŠVADA

Farmakoeconominė vertė balais – 4,5 balo

Komentaras

Koreguoti farmakoeconominę analizę.