

Originalas nebus slunčiamas



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos  
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos  
priemonių kompensavimo komisijai

2019-08-12

Nr. (1.18) PR-  
a.189

Kopija:  
UAB BAYER  
El. paštas: solveiga.kurtinaityte@bayer.com

I Nr.

**DĖL REGORAFENIBO (STIVARGA) PIRMINĖS PARAIŠKOS PERVERTINIMO**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba), laikydama sveikatos apsaugos ministro 2019 m. liepos mėn. 5 d. įsakymo V-792 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymo Nr. 159 „Dėl ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ pakeitimo“ 2.2 papunkčio, pagal kompetenciją pateikia naujai nustatytą regorafenibo (Stivarga) terapinės vertės balą.

Atliktas pervertinimas „*ner Ezekuotinais arba metastazinais virškinimo trakto stromos navikais (VTSN), jeigu vartojant imatinibą ir sunitinibą šie navikai progresavo arba pacientai netoleravo ankstesnio gydymo šiais vaistiniais preparatais*“. Ši skyrimo sąlyga atitinka registruotą indikaciją.

Pareiškėjas pateikė dvigubai aklą, 3 fazės, randomizuotą, klinikinį tyrimą GRID. Pacientai randomizuoti į regorafenibo ir placebo grupes santykiu 2:1. Į tyrimą įtraukti 199 pacientai, kurie randomizuoti į grupes: regorafenibo gr. (132 pacientai) ir placebo gr. (66 pacientai). Pacientams skirta 160 mg regorafenibo arba šią dozę atitinkanti placebo tabletė kartą per dieną pirmąsias tris savaites iš keturių savaitių trukmės gydymo ciklo. Iki pirmosios tarpinės analizės vyko dvigubai - akla tyrimo fazė, po kurios pacientai iš placebo grupės buvo perkelti į atvirą tyrimo fazę (angl. *crossover*). Pacientų grupės pagal bazinę charakteristiką – homogeniškos. Pagrindinė vertinamoji baigtis – išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), nustatytas naudojantis RECIST 1.1 kriterijais, vertintas radiologų, kurie nežinojo, kuriai grupei priklauso pacientas. Antrinės vertinamosios baigtys – bendrasis išgyvenamumas, laikas iki progresavimo, objektyvus atsako dažnis, ligos kontrolė (apibūdinama kaip visiško ar dalinio atsako dažnis, kartu su stabilia liga bent 12 savaitių). Žvalgomosios vertinamosios baigtys (pateiktame straipsnyje jų rezultatai neaptarti) – su sveikata susijusi gyvenimo kokybė, farmakokinetika, antrinis IBLP per atvirą tyrimo fazę, biologinių žymenų vertinimas.

**Rezultatai:** IBLP mediana buvo 4,8 mėn. (1,4 – 9,2) regorafenibo ir 0,9 mėn. (0,9 – 1,8) placebo grupėse, vertinant nepriklausomų vertintojų (angl. *blinded central review*). Rizikos santykis buvo 0,27 (95% PI [0,19 – 0,39],  $p < 0,001$ ). Tyrėjo vertinimu, IBLP mediana buvo 7,4 mėn. (2,7- nepasiekta) regorafenibo ir 1,7 mėn. (0,9 – 2,7) placebo grupėse. BI mediana nebuvo pasiekta nei

vienoje grupėje. Regorafenibo gr. mirė 29 (22%) pacientai, o placebo – 17 (26%). Rizikos santykis buvo 0,77 (95% PI [0,42 – 1,41],  $p=0,199$ ).

**Pastaba.**

Pagrindinė vertinimo baigtis buvo pakaitinė – išgyvenamumas be ligos progresavimo, kuri ženkliai skyrėsi, vertinant nepriklausomiems vertintojams bei tyrėjams (IBLP mediana 4,8 mėn. prieš 7,4 mėn. regorafenibo grupėje bei 0,9 mėn. prieš 1,7 mėn. placebo gr., atitinkamai). Bendrojo išgyvenamumo tendencija rodė (mediana nepasiekta), kad gydant regorafenibu ar skiriant placebo skirtumas neišryškėjo ( $p=0,199$ ). Kadangi klinikiniam tyrime po pirmosios tarpinės analizės pacientai iš placebo grupės buvo perkelti į regorafenibo grupę (angl. *crossover*), todėl palyginamųjų bendrojo išgyvenamumo duomenų nenumatoma.

Nei vienam pacientui bet kurioje grupėje nebuvo nustatytas visiškas atsakas, tačiau 6 iš 133 regorafenibo gr. pacientų ir 1 iš 66 placebo grupės pacientų buvo nustatytas dalinis atsakas. Stabilios ligos atsiradimas buvo vertintas kaip geriausias atsakas – regorafenibo 71,4% ir 33,3% placebo grupėse. Stabili liga buvo regorafenibo 52,6% ir 9,1% placebo grupėse (95% PI -54,72 – -32,49;  $p<0,001$ ).

**Saugumas:** 3 ar didesnio laipsnio su vaistu susiję nepageidaujami įvykiai nustatyti 81 (61%) pacientui regorafenibo gr. ir 9 (14%) placebo grupės pacientams. Dažniausi 3 ar didesnio laipsnio nepageidaujami įvykiai regorafenibo gr. buvo hipertenzija (23% pacientų), plaštakų-pėdų odos reakcijos (20% pacientų) ir viduriavimas (5% pacientų). 5 laipsnio nepageidaujami įvykiai pasireiškė 5% regorafenibo gr. ir 5% placebo gr. pacientų. Sunkūs nepageidaujami įvykiai nustatyti 29% regorafenibo gr. ir 21% placebo gr. pacientų. Dažniausi sunkūs nepageidaujami įvykiai regorafenibo grupėje buvo pilvo skausmas (4% pacientų), karščiavimas (2% pacientų), dehidratacija (2% pacientų). Placebo gr. – nuovargis (3% pacientų) ir skausmas (3% pacientų). Regorafenibo grupėje stebėta daugiau ir sunkesnių nepageidaujamų įvykių. Galima padidėjusi toksiškumo rizika.

**Išvada:** Remiantis vertinimui pateikto klinikinio tyrimo GRID duomenimis, regorafenibas statistiškai reikšmingai pailgina IBLP 3,9 mėn., lyginant su placebo grupe, pacientams, kuriems nustatytas VTSN. BI mediana nepasiekta nei vienoje grupėje, tačiau stebima tendencija, kad BI tarp grupių nesiskirs. Be to, pacientai iš placebo grupės pervesti į tiriamąją grupę (angl. *crossover*), todėl palyginamųjų bendrojo išgyvenamumo duomenų nenumatoma. Nors klinikinis tyrimas buvo placebo-kontroliuojamas, tačiau šiuo metu Lietuvoje nėra prieinamo VTSN antros eilės gydymo, todėl Tarnyba nustato, kad regorafenibo terapinė nauda yra nesiskirianti: vienu tiesioginiu palyginamuoju klinikinio tyrimu GRID, kurio tikslas buvo įrodyti šį vaistinį preparatą esant neprastesnį (angl. *non-inferiority*), pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis (IBLP) lyginant su placebo (10 balų).

Viršinkininkas

Gytis Andrulionis