

Originalas nebus siunčiamas



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2019-08-16 Nr. (1.11) LR-
4423

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 pateikia naujai nustatytą regorafenibo (Stivarga) terapinės vertės balą.

Atliktas perversinimas pagal registruotą indikaciją „regorafenibas skirtas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems metastaziniu gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžiu (GTŽV), kuriems prieš tai buvo taikytas įprastas gydymas arba kuriems jo taikyti negalima. Tokiu gydymu laikoma chemoterapija fluoropirimidinu, anti-VEGF (ang. *vascular endothelial growth factor*) terapija ir anti-EGFR (ang. *epidermal growth factor receptor*) terapija“. Indikacija atitinka skyrimo sąlygas. (TLK – 10 kodai C18 – 20)

Pareiškėjas pirminio vertinimo metu pateikė daugiacentrinį, dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą, randomizuotą 2:1 3 fazės klinikinį tyrimą (CORRECT), kurio metu buvo vertinama regorafenibo (n=505) veiksmingumas ir saugumas lyginant optimaliu palaikomojo gydymu (n=255). Tyrime dalyvavo ≥ 18 m. pacientai, ≥ 18 metų pacientai, kuriems histologiškai ar citologiškai patvirtinta gaubtinės ar tiesiosios žarnos adenocarcinoma, anksčiau taikytas standartinis gydymas ir ligos progresavimas 3 mėnesių laikotarpyje po paskutinės standartinės terapijos (fluoropirimidinu, anti-VEGF arba anti-EGFR terapija) dozės ar gydymo nutraukimo dėl nepriimtino toksiškumo. Fizinė būklė pagal ECOG kriterijus buvo įvertinta 0 – 1 balu. Į tyrimą neįtraukti pacientai, kuriems buvo taikytas ankstesnis gydymas regorafenibu, diagnozuotas kitas onkologinis procesas 5 metų laikotarpyje iki tyrimo, didelė chirurginė procedūra, atvira biopsija ar didelė trauma 28 dienų laikotarpyje iki tyrimo.

Iš viso į CORRECT tyrimą įtraukti 760 pacientų. Pacientai atsitiktine tvarka (santykiu 2:1) suskirstyti į dvi grupes: n=505 – į regorafenibo ir optimalaus palaikomojo gydymo grupę (toliau – regorafenibo + OPG gr.), n=255 – į placebo ir optimalaus palaikomojo gydymo grupę (toliau – placebo + OPG gr.).

Tyrimo metu regorafenibo grupei buvo skiriama regorafenibas 160 mg kartą per parą 3 gydymo savaites (po kurių daroma 1 savaitės pertrauka) + OPG. Placebo gr. gavo placebą identiška forma regorafenibui + OPG.

Nustatyta pacientų gydymo trukmės vidurkis buvo 2,8 mėn.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (angl. overall survival – OS)

Antrinės vertinamosios baigtys buvo - išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBPL, angl. progression-free survival), objektyvaus atsako dažnis, ligos kontrolė.

Rezultatai: vertinant pagrindinę vertinamąją baigtį nustatyta, kad regorafenibas kartu taikant optimalų palaikomąjį gydymą statistiškai reikšmingai prailgino bendrąjį išgyvenamumą 1,4 mėnesio lyginant su placebo ir optimaliu palaikomoju gydymu: bendrojo išgyvenamumo mediana regorafenibo gr. buvo 6,4 mėn. (tarpkvartilinis intervalas 3,6 – 11,8), o placebo gr. 5,0 mėn. (tarpkvartilinis intervalas 2,8 – 10,4), rizikos santykis 0,774 (95% PI 0,636 – 0,942); $p=0,005$. Vertinta 2011 m. 03 mėn. 22 d – 2011m. 06 mėn. 21 d. duomenys. Vertinant antrines vertinamasias baigtis nustatyta, jog išgyvenamumas be ligos progresavimo 0,2 mėn. buvo (angl. progression-free survival, PFS) statistiškai reikšmingai ilgesnis regorafenibo + OPG grupėje ir buvo 1,9 mėn. (95% PI 1,9 – 2,1), o placebo + OPG grupėje 1,7 mėn. (95% PI 1,7 – 1,7), RS 0,494, $p<0,000001$. Pilno atsako į gydymą gauta nebuvo abiejose grupėse. Dalinis atsakas į gydymą, vertinant objektyvaus atsako dažnį, statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp regorafenibo + OPG ir placebo + OPG grupių, $p = 0,19$. Objektyvaus atsako dažnis į gydymą skiriant regorafenibą + OPG buvo nustatytas 1,0 % pacientų, skiriant placebą + OPG buvo nustatytas 0,4 % pacientų.

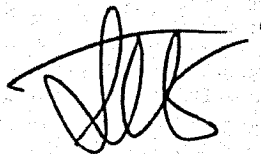
Ligos kontrolė (dalinis atsakas į gydymą + stabilizuota liga vertinant ≥ 6 sav. nuo randomizacijos į tyrimą) buvo pasiekta 41,0 % (207 iš 505) regorafenibo + OPG grupės pacientams ir 15 % (38 iš 255) placebo + OPG grupės pacientams; $p<0,0001$. Nustatyta, kad gyvenimo kokybės pablogėjimas ir sveikatos būklės pasikeitimas tarp abiejų grupių po gydymo reikšmingai nesiskyrė.

Preparato saugumas: CORRECT tyrime 3 – 4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos gydymo metu pasireiškė 54 % regorafenibo + OPG gr. pacientams ir 14 % placebo + OPG gr. pacientams, dažniausios iš jų, susijusios su regorafenibo skyrimu buvo rankų, kojų odos reakcijos, nuovargis, viduriavimas, hipertenzija, bėrimai. Iš viso tyrimo metu įvyko 110 mirčių (regorafenibo + OPG gr. $n = 69$ (14 %), placebo + OPG gr. $n = 41$ (16 %), dauguma iš jų buvo dėl ligos progresavimo. Iš viso 333 iš 500 regorafenibo gr. pacientų ir 57 iš 253 placebo + OPG gr. pacientams prireikė gydymo režimo pertraukimo ar vaisto dozės modifikavimo dėl pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų. Regorafenibo grupėje stebėta daugiau ir sunkesnių nepageidaujamų įvykių. Galima padidėjusi toksiškumo rizika.

Išvada: Remiantis vertinimui pateikto klinikinio tyrimo CORRECT duomenimis, regorafenibas 1,4 mėnesio prailgina bendrąjį išgyvenamumą lyginant su placebo ir optimalaus palaikomojo gydymo grupe. Išgyvenamumą be ligos progresavimo regorafenibas prailgina 0,2 mėn. lyginant su placebo ir optimalaus palaikomojo gydymo grupe. Tarnyba atkreipia dėmesį į galimą padidėjusio toksiškumo riziką skiriant regorafenibą, reikalinga apsvaistyti dėl priemonių taikymo nepageidaujamų reakcijų rizikos mažinimui.

Nustatoma regorafenibo terapinė vertė pridėtine: tiesioginiu palyginamuoju klinikinio tyrimu įrodomas vaistinio preparato pranašumas vertinant pagal pagrindinę vertinamąją baigtį prieš placebą nesant palyginamojo gydymo.

Viršininko pavaduotojas,
laikinei vykdantis viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas