



Originalas nebus siunčiamas

VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Vaistų ir medicinos pagalbos priemonių kompensavimo
komisijai

2020-01-15 Nr. (1.10) LR -

Į 2019-12-17 Nr. (1.2.10.4-
253)10-7629

**DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS REGORAFENIBO (STIVARGA) TERAPINEI
VERTEI NUSTATYTI**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos Vaistų ir medicinos pagalbos priemonių kompensavimo komisijos (toliau – Komisija) persiūtą UAB „Bayer“ (toliau – Pareiškėjas) 2019-10-04 raštą, kuriame Pareiškėjas nesutinka su Tarnybos 2019-08-12 nustatyta vaistinio preparato regorafenibo (Stivarga) terapine verte nerezekuotiniams arba metastaziniams virškinimo trakto stromos navikams (VTSN) gydyti bei pateikia papildomą informaciją vaistinio preparato terapinės vertės pervertinimui.

Tarnyba primena, kad regorafenibas yra tirozinkinazės inhibitorius (TKI), siūlomas kompensuoti pagal skyrimo sąlygą „nerezekuotinais arba metastazinais virškinimo trakto stromos navikais (VTSN), jeigu vartojant imatinibą ir sunitinibą šie navikai progresavo arba pacientai netoleravo ankstesnio gydymo šiais vaistiniais preparatais“, kuri atitinka registruotą indikaciją. Antrinio vertinimo metu pateiktas klinikinis tyrimas GRID, kuris buvo 3 fazės, dvigubai-aklas, randomizuotas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas. Iki pirmosios tarpinės analizės vyko dvigubai - akla tyrimo fazė, po kurios pacientai iš placebo grupės buvo perkelti į atvirą tyrimo fazę (angl. *crossover*). 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], $p = 0,199$).

Pareiškėjas nesutiko su nustatyta terapine verte bei papildomai pateikė šiuos šaltinius (*nagrinėti tik tie šaltiniai, kurie buvo pilnai prieinami ir neapriboti*):

1. European Medicines Agency. Guidelines on the evaluation of anticancer medicinal products in human. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. 2017m. rugšėjo 22d.
2. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. 2012m. gruodžio 13d.
3. European Network for Health Technology Assessment. Endpoints used for Relative Effectiveness Assessment: Clinical Endpoints. 2015 Adapted version.

4. European Network for Health Technology Assessment. Endpoints used for Relative Effectiveness Assessment: Surrogate Endpoints. 2015 Adapted version.
5. Özer-Stillman I., Strand L., CHang J., Mohamed A., Tranbarger-Freier K. Meta-analysis for the Association between Overall Survival and Progression-Free Survival in Gastrointestinal Stromal Tumor. *Clinical Cancer Research*. 2014; 21(2): 295-302.
6. Korn. R., Crowley J. Overview: Progression-Free Survival as an Endpoint in Clinical Trials with Solid Tumors. *American Association for Cancer Research*. 2013; 19(10):2607-2612.
7. Konfidenciali Bayer klinikinio tyrimo GRID ataskaita (CSR) – *nepateikta*.
8. Demetri G., Reichardt P., Kang Y.K., Blay J.Y., Joensuu H., Schaefer K., Wagner A., Casali P.G., Kappeler C. Final overall survival (OS) analysis with modeling of crossover impact in the phase III GRID trial of regorafenib vs placebo in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Journal of Clinical Oncology*. 2016; 34(supplement 4):156-156.
9. Demetri G., Reichardt P., Kang Y.K., Blay J.Y., Rotkowski P., Gelderblom H., Leahy M., von Mehren M., Joensuu H., Badalamenti G., Blackstein M., Le Cesne A., Schöffski P., Maki R.G., Bauer S., Nguyen B.B., Xu J., Nishida T., Chung J., Kappeler C., Kuss I., Laurent D., Casali P.G. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2013; 381: 295-302.

Dėl IBLP kaip pagrindinės vertinamosios baigties. Komisijos pateiktoje medžiagoje Pareiškėjas teigia, kad išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) yra tinkama pagrindinė vertinamoji baigtis, vertinant onkologines ligas, nes tai pripažįsta Europos vaistų agentūra (EVA) (EMA/CHMP/205/95). Tarnyba atkreipia dėmesį, kad vaisto registravimui ir sveikatos technologijų vertinimui (STV) yra keliami skirtingi reikalavimai. EVA vertina vaistinio preparato naudos/rizikos santykį ir, jei jis palankus, registruoja vaistą. Šiuo atveju, Tarnyba neteigia, kad IBLP yra netinkama kaip pagrindinė baigtis, tačiau teigia, kad ši baigtis yra pakaitinė, tarpinė, kuri tik leidžia nuspėti tiesioginę naudą pacientui (pvz., bendrąjį išgyvenamumą) bei reikalauja įrodymų apie koreliaciją. Tarnyba primena, kad bendrą informaciją apie tinkamas vertinamasias baigtis galima rasti Tarnybos tinklapyje www.vvkt.lt skiltyje „Sveikatos technologijų vertinimas“.

Dėl pakaitinės baigties validavimo. Pareiškėjas teigia, kad buvo nustatyta stipri koreliacija tarp IBLP ir BI. Validacijai buvo pateikta metaanalizė (Ozer-Stillman *et al*, 2014), į kurią buvo įtraukta 14 randomizuotų klinikinių tyrimų ir 5 stebėjimo tyrimai (29 gydymo šakos; 2189 pacientai), kur VTSN buvo pažengęs arba metastazavęs, nerezekuotinas arba IV stadijos, gydytas TKI (imatinibu, sunitinibu, motesanibu, sorafenibu ir kt.). Į šią metaanalizę įtrauktų pacientų charakteristikos buvo homogeniškos (tyrimuose apylygiai pasiskirstę tarp ECOG 0 ir 1, mažiausiai ECOG 2, taip pat įtrauktiems pacientams TKI buvo skirti trečioje ir vėlesnėse eilėse). Tarnyba atkreipia dėmesį, kad į šią metaanalizę įtraukti TKI buvo skirti tiek pirmoje, antroje ar trečioje bei vėlesnėse eilėse ir tai galėjo turėti įtakos rezultatams. Įtrauktų tyrimų bei pacientų charakteristikos pateikiamos lentelėje apačioje. Rezultatai: BI ir IBLP medianos tarpusavyje stipriai koreliavo ($R^2 = 0,84$, $r = 0,91$) bendroje populiacijoje. Taigi regorafenibas, skirtas gydyti metastazavusį, nerezektabilų VTSN, atitinka visus tris validacijos kriterijus (populiaciją, ligą bei vaistų grupę). Tarnyba nustato, kad **IBLP yra validuota pakaitinė baigtis**, vertinant tirozinkinazės inhibitorius, skirtus gydyti metastazavusį, nerezektabilų VTSN pacientams, kurių funkcinė klasė yra ECOG 0-2.

Taip pat pateiktas Korn *et al*, 2013, kur yra bendrai nagrinėjama, ar IBLP yra tinkama pagrindinė baigtis, esant solidiniams navikams. Šis straipsnis įtakos terapinės vertės nustatymui neturi.

Table 1. Therapies and study characteristics

First author and year (name, study design)	Treatment (daily dose)	N	Line	Proportion (%)			Median (in mo)		Quality score
				ECOG 0	ECOG 1	ECOG 2	OS	PFS	
Blanke et al. 2008 (50033, phase III)	Imatinib (800 mg)	349	1		96% ^a		51.0	20.0	
	Imatinib (400 mg)	345	1				55.0	18.0	H (3.75)
McAuliffe et al. 2007 (retrospective observational)	Imatinib (400–800 mg)	53	1	–	–	–	41.2	27.0	L (2.00)
Ryu et al. 2009 (phase II)	Imatinib (400 mg)	47	1	27.7%	68.8%	4.3%	65.0 ^b	40.0 ^b	L (1.75)
George et al. 2009 (phase II)	Sunitinib (37.5 mg morning or evening)	60	2	56.7%	41.7%	1.7%	24.6	7.8	L (1.75)
Heinrich et al. 2008 (phase I–II)	Sunitinib (25–75 mg)	97	2	51.5%	42.3%	6.2%	19.0	7.8	L (2.00)
Raut et al. 2010 (retrospective observational)	Sunitinib (NR)	50	2	–	–	–	26.0	15.6	L (1.75)
Schoffski et al. 2010 ^c (phase I–II)	Everolimus + imatinib (2.5 mg + 600 mg)	28	2	39%	57%	4%	14.9	1.9	M (2.50)
Benjamin et al. 2011 ^d (phase II)	Motesanib (125 mg)	158	2	–	–	–	14.7	3.7	M (2.50)
Li et al. 2012 ^e (prospective observational)	Imatinib (600 mg)	52	2	–	100%	–	18.6	3.9	L (2.00)
Maurel et al. 2010 ^f (phase I–II)	Imatinib + doxorubicin (400 mg)	26	2+	20.8%	61.5%	7.7%	13.0	3.3	L (2.00)
Kindler et al. 2011 ^g (U. Chicago Phase II Consortium)	Sorafenib (800 mg)	38	2+	47% ^d	47% ^d	5% ^d	11.6	5.2	M (2.50)
Schoffski et al. 2010 ^c (phase I–II)	Everolimus + imatinib (2.5 mg + 600 mg)	47	3	45%	49%	6%	10.7	3.5	M (2.50)
Montemurro et al. 2013 ^h (retrospective observational)	Sorafenib (400 mg)	56	3	63.9% ^a	36.1% ^a	–	17.9	6.0	L (2.00)
Italiano et al. 2012 ^e (retrospective observational)	Imatinib (doses NR)	40	3				7.5	2.9	
	Imatinib + other agent (not "ib", dose NR)	27	3		80% ^f	9% ^f	8.7	3.0	L (2.00)
	Nilotinib (dose NR)	67	3				11.8	4.1	
	Sorafenib (dose NR)	55	3				10.7	4.9	
George et al. 2013 ^g (phase II)	Regorafenib (160 mg)	33	3+	70.0%	30.0%	0%	27.0	13.0	M (2.50)
Kang et al. 2013 ^g (RIGHT, phase III)	Imatinib (400 mg)	61	3+	68% ^h	32% ^h	–	8.2	1.8	M (3.00)
Park et al. 2012 ^g (Korean GIST Study, phase II)	Sorafenib (800 mg)	31	3+	29%	61%	10%	9.7	4.9	M (2.50)
Reichardt et al. 2012 ^g (ENESTq3, phase III)	Nilotinib (800 mg)	165	3+	54.5%	37.6%	7.9%	11.9	3.6	
	BSC, BSC + imatinib, or BSC + sunitinib ⁱ	85	3+	59.8%	49.4%	9.6%	9.2	3.6	M (3.00)
Kang et al. 2012 ^g (phase II)	Dovitinib (500 mg)	30	3+	–	–	–	6.2	3.6	M (2.50)
Trent et al. 2011 ^g (phase II)	Dasatinib (140 mg)	50	3+	–	–	–	19.0	2.0	L (2.00)
Montemurro et al. 2013 ^h (retrospective observational)	Sorafenib (400 mg)	68	4	63.9%	36.1% ^a	–	11.0	7.1	L (2.00)
Italiano et al. 2012 ^e (retrospective observational)	Imatinib (dose NR)	37	4				7.4	4.5	
	Imatinib + other agent (not "ib", dose NR)	15	4		80% ^f	9% ^f	7.4	2.5	L (2.00)
	Nilotinib (dose NR)	21	4				5.4	3.8	

Abbreviations: BSC, best supportive care; H, high; L, low; M, moderate; NR, not reported.

^aThis study also enrolled patients with performance status of 3 (4%).

^bData were visually estimated from a Kaplan–Meier curve.

^cIndicates study identified in the systematic review update.

^dPerformance status tool not specified.

^eProportions include ECOG of 3. Reported value is for the overall study population.

^fProportion includes ECOG >2. Reported value is for the overall study population. 11% of patients had unknown performance status.

^gWithin the RIGHT randomized trial, the placebo arm was not included in the analysis.

^hProportions include ECOG of 3.

ⁱThis treatment arm was not included in the analyses by treatment as it represents a mixture of sunitinib and imatinib along with BSC.

Dėl bendrojo išgyvenamumo rezultatų. Pareiškėjas pateikė standinį pranešimą Demetri G *et al.*, 2016, kuriame atlikta žvalgomoji koreguota statistinė BI analizė. Tačiau Tarnyba atkreipia dėmesį, jog standiniai pranešimai nėra vertinami. Tarnyba primena, kad pervertinimo metu buvo atkreiptas dėmesys, kad didelė dalis pacientų buvo perkelti iš placebo gr. į regorafenibo gr., todėl **palyginamųjų** BI duomenų nesitikima. Tuo tarpu, Pareiškėjas teigia, kad dalis Tarnybos pastabos pervertinimo protokole nėra teisinga, nes „netgi esant pacientų perkėlimui į regorafenibo grupę, įvertinti bendrąjį išgyvenamumą galima, pritaikant koregavimo metodus trikdžių pašalinimui“. Tarnyba atkreipia dėmesį, kad tokiu atveju, apie kurį rašo Pareiškėjas, vis tiek gautume tik regorafenibo grupės bendrojo išgyvenamumo rodiklius, bet **ne palyginamuosius** (su kontroline grupe), nes perkėlus pacientus iš vienos kontrolinės grupės į tiriamąją, tyrimo galia palyginimui lieka nepakankama. Tarnyba primena, kad STV yra reikalingi palyginamieji rodikliai, norint nustatyti terapinę vertę.

Išvada: Remiantis papildomai pateikta metaanalize (Ozer-Stillman *et al.*, 2014), IBLP koreliuoja su BI, vertinant TKI, skirtus gydyti metastazavusį, nerezektabilų VTSN pacientams, kurių funkcinė klasė yra ECOG 0–2 todėl IBLP yra validuota pakaitinė baigtis. Tarnyba rekomenduoja Komisijai padidinti terapinę vertę vienu balu iki 11 balų (regorafenibo terapinė vertė yra pridėtinė: tiesioginiu klinikiu tyrimu GRID įrodytas vaisto pranašumas pagal validuotą pakaitinę (IBLP) baigtį prieš placebo, nesant palyginamojo gydymo).