



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: REGORAFENIBUM

INDICAȚIE: ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST – GastroIntestinal Stromal Tumour) nerezecabile sau metastazate, care au prezentat progresie a bolii sau care nu au tolerat tratamentul anterior cu imatinib și sunitinib.

Data depunerii dosarului

29.01.2024

Numărul dosarului

2783

PUNCTAJ: 85



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: REGORAFENIBUM

1.2. DC: STIVARGA 40 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: L01XE21

1.4 Data eliberării APP: 26 august 2013

1.5. Deținătorul de APP: Bayer AG, Germania

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație terapeutică nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrație	40 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu 3 flac. din PEID x 28 compr. film.(ambalaj multiplu)

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 336/11.04.2024:

Mărimea ambalajului	Cutie cu 3 flac. din PEID x 28 compr. film.(ambalaj multiplu)
Concentrație	40 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	11.610,08
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	138,21

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

Stivarga este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST – GastroIntestinal Stromal Tumour) nerezecabile sau metastazate, care au prezentat progresie a bolii sau care nu au tolerat tratamentul anterior cu imatinib și sunitinib.

Doze și mod de administrare

Stivarga trebuie prescris de către medici cu experiență în administrarea tratamentului anti-neoplazic.

Doze

Doza recomandată de regorafenib este de 160 mg (4 comprimate de 40 mg), administrată o dată pe zi, timp de 3 săptămâni, urmate de 1 săptămână fără tratament. Această perioadă de 4 săptămâni este considerată un ciclu de tratament.

Dacă se omite o doză, atunci aceasta trebuie administrată în aceeași zi, imediat ce pacientul își amintește. Pacientul nu trebuie să ia două doze în aceeași zi pentru a compensa doza uitată. În caz de vărsături după administrarea regorafenib, pacientul nu trebuie să utilizeze comprimate suplimentare.

Tratamentul trebuie să continue atât timp cât se observă un beneficiu sau până când apar efecte toxice inacceptabile.

Pacienții cu indice de performanță (IP) ECOG egal cu 2 sau mai mare au fost excluși din studiile clinice. Datele provenite de la pacienți cu IP ECOG \geq 2 sunt limitate.

Ajustări ale dozelor

Este posibil să fie necesară întreruperea administrării și/sau reducerea dozelor pe baza siguranței și a tolerabilității individuale. Modificările dozei trebuie efectuate treptat, cu câte 40 mg (un comprimat). Doza zilnică minimă recomandată este de 80 mg. Doza zilnică maximă este de 160 mg. Pentru modificări recomandate ale dozei și măsurile care trebuie luate în cazul reacțiilor cutanate mână-picior (RCMP) / sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, vezi Tabelul 1.

Tabelul 1: Modificări recomandate și măsurători ale dozelor pentru RCMP

Gradul toxicității cutanate	Apariție	Modificări recomandate și măsurători ale dozelor
Gradul 1	Oricare	Se menține doza și se aplică imediat măsuri medicale de susținere pentru ameliorarea simptomatică.
Gradul 2	Prima apariție	Se scade doza cu 40 mg (un comprimat) și se aplică imediat măsuri medicale de susținere. Dacă nu apare nicio ameliorare, în pofida reducerii dozei, se întrerupe tratamentul timp de cel puțin 7 zile, până când efectele toxice se remit până la Gradul 0-1. Doza poate fi crescută din nou în funcție de decizia medicului.
	Nicio ameliorare în decurs de 7 zile sau a doua apariție	Se întrerupe tratamentul până când efectele toxice se remit la Gradul 0-1. Atunci când se reîncepe tratamentul, se scade doza cu 40 mg (un comprimat). Doza poate fi crescută din nou în funcție de decizia medicului.
	A treia apariție	Se întrerupe tratamentul până când efectele toxice se reduc la Gradul 0-1. Atunci când se reîncepe tratamentul, se scade doza cu 40 mg (un comprimat). Doza poate fi crescută din nou în funcție de decizia medicului.
	A patra apariție	Se întrerupe permanent tratamentul cu Stivarga.
Gradul 3	Prima apariție	Se aplică imediat măsurile medicale de susținere. Se întrerupe tratamentul timp de cel puțin 7 zile, până când efectele toxice se remit la Gradul 0-1. Atunci când se reîncepe tratamentul, se scade doza cu 40 mg (un comprimat). Doza poate fi crescută din nou în funcție de decizia medicului.
	A doua apariție	Se aplică imediat măsurile medicale de susținere. Se întrerupe tratamentul timp de cel puțin 7 zile, până când efectele toxice se remit la Gradul 0-1. Atunci când se reîncepe tratamentul, se scade doza cu 40 mg (un comprimat).
	A treia apariție	Se întrerupe permanent tratamentul cu Stivarga.

Pentru măsurile recomandate și modificările dozelor în caz de valori anormale ale testelor funcționale hepatice considerate a fi legate de tratamentul cu Stivarga, vezi Tabelul 2.

Tabelul 2: Măsuri recomandate și modificări ale dozelor în cazul valorilor anormale ale testelor funcționale hepatice legate de administrarea medicamentului

Concentrații plasmatiche crescute ale ALAT și/sau ASAT observate	Apariție	Măsuri recomandate și modificarea dozelor
≤ 5 ori față de limita superioară a valorilor normale (LSVN) (maxim Gradul 2)	Orice apariție	Se continuă tratamentul cu Stivarga. Se monitorizează săptămânal funcția hepatică până când transaminazele revin la valori < 3 ori față de LSVN (Gradul 1) sau la valorile inițiale.
> 5 ori LSVN ≤ 20 ori LSVN (Gradul 3)	Prima apariție	Se întrerupe tratamentul cu Stivarga. Se monitorizează săptămânal transaminazele până atunci când acestea revin la valori < 3 ori față de LSVN sau la valorile inițiale. Se reîncepe tratamentul: dacă beneficiul potențial depășește riscul de hepatotoxicitate, se reîncepe tratamentul cu Stivarga, se reduce doza cu 40 mg (un comprimat) și se monitorizează săptămânal funcția hepatică, timp de cel puțin 4 săptămâni.
	Reapariție	Se întrerupe permanent tratamentul cu Stivarga.
> 20 ori LSVN (Gradul 4)	Orice apariție	Se întrerupe permanent tratamentul cu Stivarga.
> 3 ori LSVN (Gradul 2 sau mai mare) cu valori concomitente ale bilirubinei > 2 ori LSVN	Orice apariție	Se întrerupe permanent tratamentul cu Stivarga. Se monitorizează săptămânal funcția hepatică, până la remisie sau până la revenirea la valorile inițiale. <u>Excepție:</u> tratamentul pacienților cu sindrom Gilbert și care prezintă valori crescute ale transaminazelor trebuie efectuat conform recomandărilor menționate mai sus cu privire la valorile crescute observate ale ALAT și/sau ASAT.

Mod de administrare

Stivarga se administrează pe cale orală.

Stivarga trebuie administrat la aceeași oră în fiecare zi. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă, după o masă ușoară care conține mai puțin de 30% grăsimi. Un exemplu de masă ușoară (cu un conținut lipidic scăzut) include 1 porție de cereale (aproximativ 30 g), 1 pahar cu lapte degresat, 1 felie de pâine prăjită cu gem, 1 pahar cu suc de mere și 1 ceașcă cu ceai sau cafea (520 calorii, 2 g grăsimi).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Regorafenib se elimină în principal pe cale hepatică. În studiile clinice nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește expunerea, siguranța sau eficacitatea între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A) și între cei cu funcție hepatică normală. Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Deoarece sunt disponibile numai date limitate privind pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B), nu se pot face recomandări privind dozele. La acești pacienți se recomandă monitorizarea strictă privind siguranța generală.

Nu se recomandă utilizarea Stivarga la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece Stivarga nu a fost studiat la această categorie de pacienți.

Insuficiență renală

Datele clinice disponibile indică o expunere similară la regorafenib și la metaboliții săi M-2 și M-5 la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă.

Vârștnici

În studiile clinice nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește expunerea, siguranța și eficacitatea între pacienții vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste) și cei mai tineri.

Genul

În studiile clinice nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește expunerea, siguranța și eficacitatea între pacienții de gen masculin și feminin. Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de gen.

Diferențe etnice

În studiile clinice nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește expunerea sau eficacitatea între pacienții aparținând unor grupuri etnice diferite. S-a observat o incidență crescută a reacției cutanate mână-picior (RCMP) / a sindromului de eritrodisestezie palmo-plantară, a modificărilor importante ale valorilor testelor funcționale hepatice și a disfuncției hepatice la pacienții asiatici (în special la pacienții japonezi) tratați cu Stivarga, comparativ cu pacienții caucazieni. Pacienții asiatici tratați cu Stivarga în studiile clinice au provenit în special din Asia de Est (~90%). Datele privind utilizarea regorafenib la populația de pacienți de rasă neagră sunt limitate. Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de apartenența etnică.

Copii și adolescenți

Stivarga nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația de neoplasm colorectal metastazat. Siguranța și eficacitatea regorafenib la pacienții cu vârsta sub 18 ani, în indicația privind tratamentul tumorilor stromale gastrointestinale (GIST) nu au fost stabilite. Nu există date disponibile. Stivarga nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația carcinom hepatocelular.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: medicamente anti-neoplazice, inhibitori ai protein-kinazei.

Regorafenib este un medicament cu administrare orală cu acțiune de inhibare tumorală, care blochează marcat protein-kinaze multiple, incluzând kinazele implicate în angiogeneza tumorală (VEGFR1, -2, -3, TIE2), în oncogeneză (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) în metastazare (VEGFR3, PDGFR, FGFR) și în imunitatea tumorală (CSF1R).

În mod special, regorafenib inhibă KIT mutant, un factor oncogen major pentru tumorile stromale gastrointestinale, blocând astfel proliferarea celulelor tumorale. În studiile preclinice, regorafenib a demonstrat activitate antitumorală marcată asupra unui spectru larg de modele tumorale, incluzând modele cum ar fi tumori colorectale, stromale gastrointestinale și hepatocelulare, prin intermediul acțiunii anti-angiogene și al celei anti-proliferative.

În plus, regorafenib a redus numărul macrofagelor asociate tumorilor și a prezentat efecte anti-metastazare in vivo. Metaboliții principali la om (M-2 și M-5) au prezentat eficacități similare în comparație cu regorafenib, pe modelele in vitro și pe cele in vivo.

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, SC Bayer SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI REGORAFENIBUM și DC STIVARGA 40 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică: „*Stivarga este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST – GastroIntestinal Stromal Tumour) nerezecabile sau metastazate, care au prezentat progresie a bolii sau care nu au tolerat tratamentul anterior cu imatinib și sunitinib*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7, respectiv „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă*”.

Tumoare stromală gastrointestinală (GIST) - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Tumorile stromale gastrointestinale (GIST) sunt tumori mezenchimale ale tractului digestiv, ce derivă din celulele Cajal. Celulele GIST sunt caracterizate prin mutația foarte frecventă a oncogenului c-kit (care codează receptorul de membrană CD117). Mai rar, este vorba despre o mutație a genei care codează receptorul PDGFRA. În ambele cazuri, mutația duce la o activare excesivă a receptorilor de membrană CD117 sau PDGFRA responsabili de transformarea malignă.

Tumorile stromale gastrointestinale (GIST) sunt un tip de tumori ale țesutului moale care încep de obicei în celulele nervoase specializate din peretele stomacului, intestinelor sau rectului, cunoscute sub numele de celule interstițiale Cajal. GIST poate fi non-cancerigen (benign) sau cancerigen (malign). Dacă este cancerigen, tumoarea poate fi numită și sarcom de țesut moale. Simptomele depind de localizarea, dimensiunea și agresivitatea tumorilor, dar pot include vărsături de sânge, scaune sângeroase sau negre, sau anemie cauzată de sângerări cronice. Alte simptome pot include abdomen dureros și umflat, dureri similare apendicitei sau complicații datorate obstrucției gastrointestinale sau rupturii tumorii.

GIST poate afecta doar un membru al unei familii (nu este ereditar) sau mai mulți membri ai familiei (este ereditar). Riscul de GIST este crescut la persoanele care au anumite mutații prezente în genele KIT, genele PDGFRA și posibil în gene. Variațiile care cauzează boala în aceleași gene sunt implicate și în forma neereditară a GIST, aceste variații genetice aparând accidental în timpul vieții unei persoane (dobândită) în loc să fie transmisă de la unul sau ambii părinți. GIST familial, care de obicei implică mai mult de o tumoare, poate prezenta un model de moștenire autosomal dominant sau autosomal recesiv, în funcție de variația genetică.

Cele mai multe GIST-uri rezultă dintr-o schimbare neereditară (variantă) în una dintre cele două gene, KIT sau PDGFRA, care duce la diviziunea inadecvată și continuă a celulelor tumorale. Cu toate acestea, aproximativ 10%–15% din cazurile de GIST la adulți și 85% din cazurile la copii nu sunt asociate cu variații în genele KIT sau PDGFRA. Aceste

cazuri au fost inițial grupate sub termenii generici "GIST sălbatic" și "GIST de tip pediatric". Ulterior, progresele în cercetare au arătat că aceste tumori au variații în 20 de alte gene, iar definirea variantelor specifice la pacienții individuali poate ajuta la utilizarea tratamentului adecvat.

Cele mai multe variații care cauzează GIST apar aleatoriu și nu sunt moștenite. Cu toate acestea, există cazuri rare în care o variație genetică este moștenită, de exemplu în GIST-deficient în succinat dehidrogenază (SDH) asociat cu sindromul Carney–Stratakis (CSS; cunoscut și sub numele de sindrom GIST-paragangliom). Cu toate că cele mai multe GIST-uri apar la adulți mai în vârstă, aceste cazuri mai rare de GIST moștenite se prezintă adesea la copii, adolescenți și tineri adulți.

Epidemiologie

GIST-urile sunt rare (incidența anuală estimată la 1/100.000) și reprezintă între 1 și 3% din toate cancerurile gastrointestinale, dar constituie cele mai frecvente tumori mezenchimale gastrointestinale. Ele afectează în principal stomacul (50-60%) și intestinul subțire (30-35%), și mai rar colonul și rectul (5% din GIST-urile primare), și esofagul (< 1%). De asemenea, au existat rapoarte rare despre tumori care apar în apendice, pancreas, vezica biliară și mușchii peretelui abdominal. Vârsta mediană la diagnosticare este de 60-65 de ani.

Aceste tumori se prezintă cel mai frecvent cu simptome nespecifice, precum senzația de sațietate precoce după masă și dureri abdominale, dar pot prezenta și sângerare sau semne de obstrucție intestinală. Ele se răspândesc cel mai frecvent în cavitatea abdominală și către ficat, deși anumite subtipuri se răspândesc către ganglioni limfatici, iar în cazuri foarte rare se pot răspândi către plămâni și oase. Inițial, se credea că unele cazuri de GIST sunt benigne (nu se răspândesc), dar acum se înțelege că toate GIST-urile au potențialul de a metastaza, cu un risc care variază de la foarte scăzut la ridicat. De asemenea, o înțelegere mai bună a biologiei GIST-ului a relevat că prevalența sa variază în funcție de grupurile rasiale și etnice.

Management și tratament

GIST este diagnosticat cel mai frecvent prin analiza patologică a țesutului de biopsie prelevat în timpul unei endoscopii sau prin piele. Tomografia computerizată (CT) și imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) sunt, de asemenea, utilizate pentru a diagnostica GIST și pentru a determina localizarea și extinderea tumorii. Caracterizarea moleculară a tumorii, prin identificarea variantelor specifice de gene sau prezența markerilor pe suprafața tumorii, furnizează informații suplimentare pentru diagnostic și poate ajuta la alegerea tratamentului corespunzător.

Ghidurile europene și internaționale (Ghidurile ESMO și NCCN) pentru managementul GIST recomandă următoarele:

- Tratamentul standard al GIST-urilor non-metastatice localizate constă în excizia completă a leziunilor prin intervenție chirurgicală.
- În cazul GIST-urilor nerezecabile sau metastatice:
 - Imatinibul este tratamentul de referință în prima linie.

- Sunitinibul este tratamentul standard de a doua linie în caz de eșec datorat rezistenței sau intoleranței la tratamentul cu imatinib.

La pacienții cu GIST metastatic și/sau nerezecabil, terapia țintită moleculară a fost centrul abordării terapeutice în ultimul deceniu. Încercările de a trata GIST-ul cu chimioterapie sistemică au fost nereușite, cu răspunsuri în mod tipic mai mici de 10% și asociate cu toxicități semnificative.

Scopul principal în gestionarea GIST-urilor nerezecabile sau metastatice în a treia linie de tratament și mai mult este obținerea unei îmbunătățiri clinic semnificative a eficacității în ceea ce privește supraviețuirea globală, menținând în același timp calitatea vieții pacienților. Există o necesitate terapeutică pentru medicamente care să răspundă acestor criterii.

Managementul bolii locale/loco-regionale

Tratamentul standard al GIST localizat constă în excizia chirurgicală completă a leziunii, fără disecția ganglionilor limfatici clinic negativi (Figura 1). Scopul este excizia R0 (adică o excizie ale cărei margini sunt libere de celule tumorale cel puțin la nivelul locului de origine în tractul gastrointestinal).

Dacă este planificată o excizie laparoscopică (inclusiv robotică), trebuie urmate toate principiile chirurgiei oncologice. Abordarea laparoscopică/robotică nu este recomandată în cazul pacienților care au tumori mari, din cauza riscului de ruptură tumorală, asociat cu un risc foarte mare de recidivă. Chirurgia încă reprezintă terapia de bază pentru GIST, ori de câte ori rezecția este posibilă. Îndepărtarea completă a unei tumori primare are potențial curativ, în special atunci când tumora este mică și clasificarea riscului este scăzută.

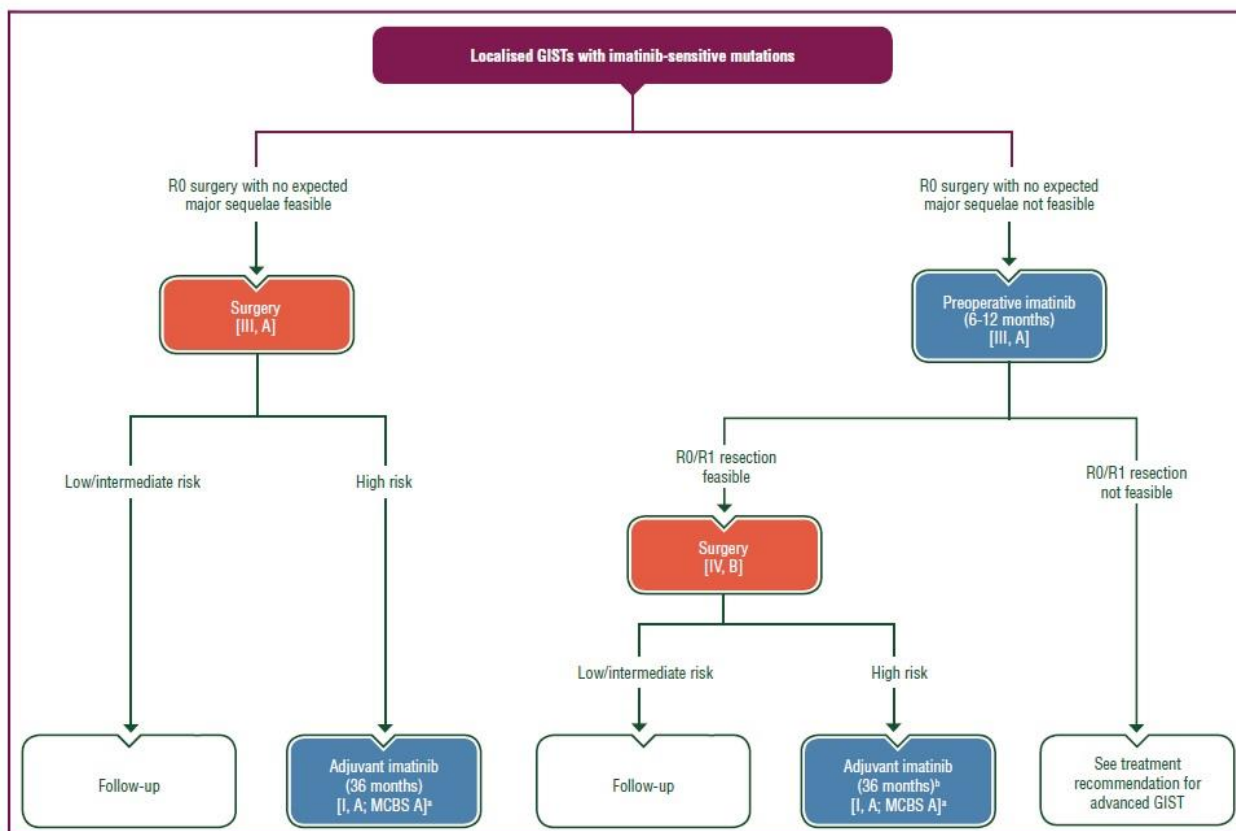
Într-un studiu randomizat, tratamentul adjuvant cu imatinib timp de 3 ani a fost asociat cu un avantaj în supraviețuirea fără recidivă (RFS) și supraviețuirea globală (OS) în comparație cu 1 an de terapie, pentru pacienții cu risc ridicat de recidivă. Beneficiul asociat cu tratamentul adjuvant cu imatinib poate varia în funcție de tipul mutației KIT/PDGFR, fiind mai mare la pacienții cu mutații de deleție exon 11 la KIT. Analiza mutațională prezice sensibilitatea la terapia țintită moleculară, precum și prognosticul. Astfel că:

- în cazul mutației exonului 9 al genei KIT, se poate lua în considerare imatinibul ca terapie adjuvantă la o doză mai mare de 800 mg zilnic timp de 3 ani;
- GIST-urile cu mutație PDGFR exon 18 D842V nu ar trebui tratate cu terapie adjuvantă;
- Tratamentul adjuvant ar trebui evitat în cazul GIST-urilor asociate cu NF1 și în cazul GIST-urilor negative pentru expresia SDH;

Pacienții cu un risc foarte mare de recidivă din cauza rupturii tumorale la momentul intervenției chirurgicale ar trebui luați în considerare pentru terapia adjuvantă cu imatinib.

Dacă o intervenție chirurgicală R0 nu este fezabilă sau implică sechele majore și tumora găzduiește o mutație sensibilă, tratamentul preoperator cu imatinib este standard. În cazul mutației PDGFR-D842V, se poate lua în considerare avapritinib-ul înainte de intervenția chirurgicală.

Figura 1: Algoritm de tratament pentru GIST-urile localizate cu mutații sensibile la imatinib



Managementul bolii avansate/metastatice

Imatinib este tratamentul standard pentru pacienții cu boală local avansată, inoperabilă și metastatică (Figura 2), inclusiv pentru pacienții tratați anterior cu imatinib adjuvant care nu au avut recidivă în timpul tratamentului. Doza standard de imatinib este de 400 mg zilnic. Imatinib este, de asemenea, tratamentul standard pentru pacienții metastatici care au avut toate leziunile îndepărtate chirurgical, deși intervenția chirurgicală nu a fost recomandată ca fiind o abordare primară în cazul metastazei. La concentrația de 800 mg zilnic, imatinib este tratamentul standard de primă linie pentru pacienții cu mutații KIT exon 9. Pentru pacienți cu mutații PDGFRA exon 18 D842V, terapia de primă linie este avapritinib 300 mg zilnic.

În cadrul metastazelor, tratamentul ar trebui să fie continuat pe perioadă nedefinită, cu excepția apariției intoleranței sau a unei cereri specifice a pacientului de a întrerupe.

Chirurgia bolii metastatice reziduale ar trebui să fie individualizată. Excizia chirurgicală a bolii progresive ar trebui luată în considerare pentru un pacient individual cu progresie limitată, în timp ce se continuă cu imatinib.

În cazul progresiei tumorii la doza de 400 mg de imatinib, aceasta poate fi crescută la 800 mg zilnic (cu excepția mutațiilor insensibile). În cazul progresiei confirmate sau a intoleranței rare la imatinib, tratamentul standard de linia a doua este sunitinib 50 mg zilnic 4 săptămâni cu 2 săptămâni pauză sau, ca alternativă, 37,5 mg o

dată pe zi. Datele au arătat că o doză zilnică mai mică (37,5 mg) continuă administrată oral este, de asemenea, eficientă și bine tolerată.

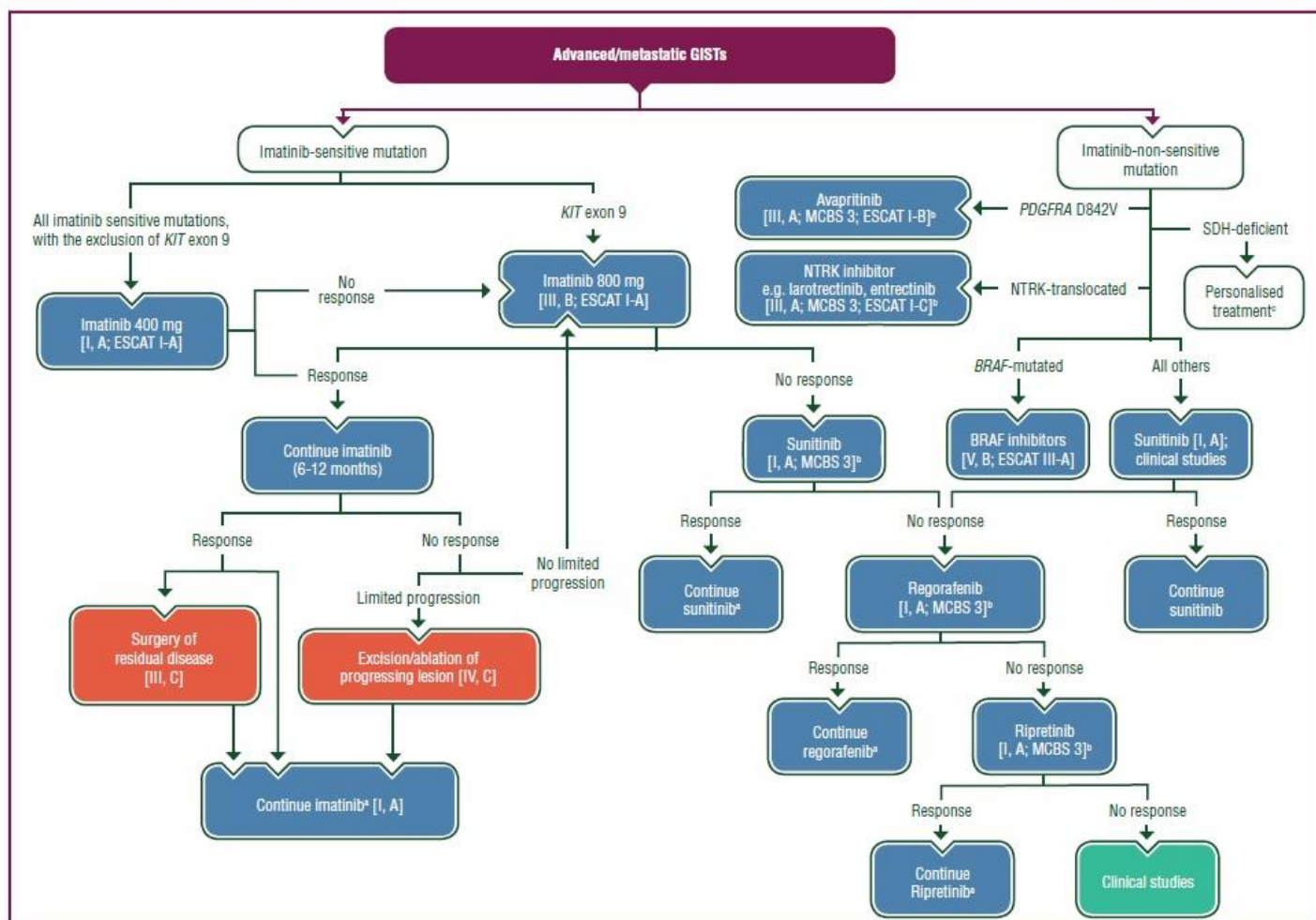
Regorafenib, la doza de 160 mg zilnic timp de 3 din fiecare 4 săptămâni, este terapia de linia a treia standard pentru pacienții la care boala progresează sau nu răspunde la imatinib și sunitinib.

Ripretinib, la doza de 150 mg zilnic, este tratamentul de linia a patra standard la pacienții care progresează sau sunt intoleranți la imatinib, sunitinib, regorafenib.

GIST-urile cu deficit de SDH sunt insensibile la imatinib și pot avea o anumită sensibilitate la sunitinib și regorafenib. GIST-urile rearanjate NTRK sunt sensibile la tratamentul cu inhibitori NTRK (de exemplu, larotrectinib, entrectinib). GIST-urile cu mutații BRAF beneficiază de inhibitori BRAF (inclusiv combinații de inhibitori BRAF și MEK).

Retratarea cu imatinib (la care pacientul a fost deja expus cu dovezi de răspuns) sau continuarea tratamentului dincolo de progresie reprezintă o opțiune de tratament. De asemenea, radioterapia (RT) poate fi luată în considerare ca sursă paliativă pentru anumiți pacienți.

Figura 2: Algoritm de tratament pentru GIST-uri avansate/metastatice



Eficacitate și siguranță clinică

Tumori stromale gastrointestinale (GIST)

Eficacitatea și siguranța clinică ale Stivarga au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic de fază III (GRID), controlat cu placebo, dublu-orb, randomizat, multicentric, internațional, efectuat la pacienți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST), tratați anterior cu 2 inhibitori ai tirozin-kinazei (imatinib și sunitinib).

Analiza criteriului principal de evaluare a eficacității - Supraviețuirea în Absența Progresiei Bolii (PFS) a fost efectuată după apariția a 144 evenimente PFS (evaluare centrală în regim orb). Au fost evaluate, de asemenea, criteriile secundare care au inclus Timpul până la Progresia Bolii (TTP – Time To Progression) și Supraviețuirea Globală (OS) (analiza intermediară).

În total, 199 pacienți cu GIST au fost randomizați în proporție de 2:1 pentru a li se administra regorafenib 160 mg plus cel mai bun tratament de susținere (BSC; N=133), pe cale orală, o dată pe zi sau corespunzător placebo plus BSC (N=66), timp de 3 săptămâni de tratament, urmate de 1 săptămână fără tratament. Doza zilnică medie de regorafenib administrată a fost de 140 mg.

Pacienții au continuat tratamentul până în momentul progresiei bolii sau până la apariția unor efecte toxice inacceptabile. Pacienților cărora li s-a administrat placebo și la care a apărut progresia bolii li s-a permis utilizarea de regorafenib în regim deschis (opțiunea tratamentului încrucișat). Pacienților cărora li s-a administrat regorafenib la care a apărut progresia bolii și pentru care, în opinia investigatorului, tratamentul cu regorafenib a prezentat un beneficiu clinic, li s-a oferit oportunitatea de a continua tratamentul cu regorafenib în regim deschis.

Dintre cei 199 pacienți randomizați, cu vârsta medie de 58 de ani, 64% au fost bărbați, 68% au fost de rasă caucaziană și toți pacienții au avut un indice de performanță ECOG la momentul inițial de 0 sau 1. Valoarea mediană globală a timpului de la cea mai recentă progresie sau recurență până la randomizare a fost de 6 săptămâni.

Tratamentul cu regorafenib plus BSC a determinat valori ale PFS semnificativ mai mari, comparativ cu administrarea placebo plus BSC, cu un indice de risc (HR) de 0,268 [Î 95% 0,185; 0,388] și o valoare mediană a PFS de 4,8 luni față de 0,9 luni ($p < 0,000001$). Riscul relativ al progresiei bolii sau al decesului a fost redus cu aproximativ 73,2% la pacienții cărora li s-a administrat regorafenib, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (vezi Tabelul 3, Figura 3). Creșterea valorilor PFS a fost aceeași, indiferent de vârstă, gen, regiune geografică, cicluri de tratament anterioare, indice de performanță ECOG.

TTP a fost semnificativ mai lung la pacienții cărora li s-a administrat regorafenib plus BSC, decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo plus BSC, cu un indice de risc de 0,248 [Î 95% 0,170, 0,364] și o valoare mediană a TTP de 5,4 luni față de 0,9 luni ($p < 0,000001$) (vezi Tabelul 3).

Indicele de risc (HR) pentru analiza OS a fost 0,772 (Î 95%; 0,423; 1,408; $p = 0,199$; valoarea mediană a OS nu a fost atinsă în cadrul niciunuia dintre grupuri); la 85% dintre pacienții randomizați inițial în grupul cu administrare placebo s-a administrat tratament cu regorafenib după progresia bolii (vezi Tabelul 3, Figura 4).

În plus, la 56 dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo plus BSC s-a administrat Stivarga după inițierea tratamentului încrucișat în urma progresiei bolii și un total de 41 dintre pacienții cărora li s-a administrat Stivarga plus BSC au continuat tratamentul cu Stivarga după progresia bolii. Valoarea mediană secundară a PFS (determinată pe baza evaluării investigatorului) a fost de 5,0 și respectiv 4,5 luni.

Tabelul 3: Rezultatele privind eficacitatea provenite din studiul GRID

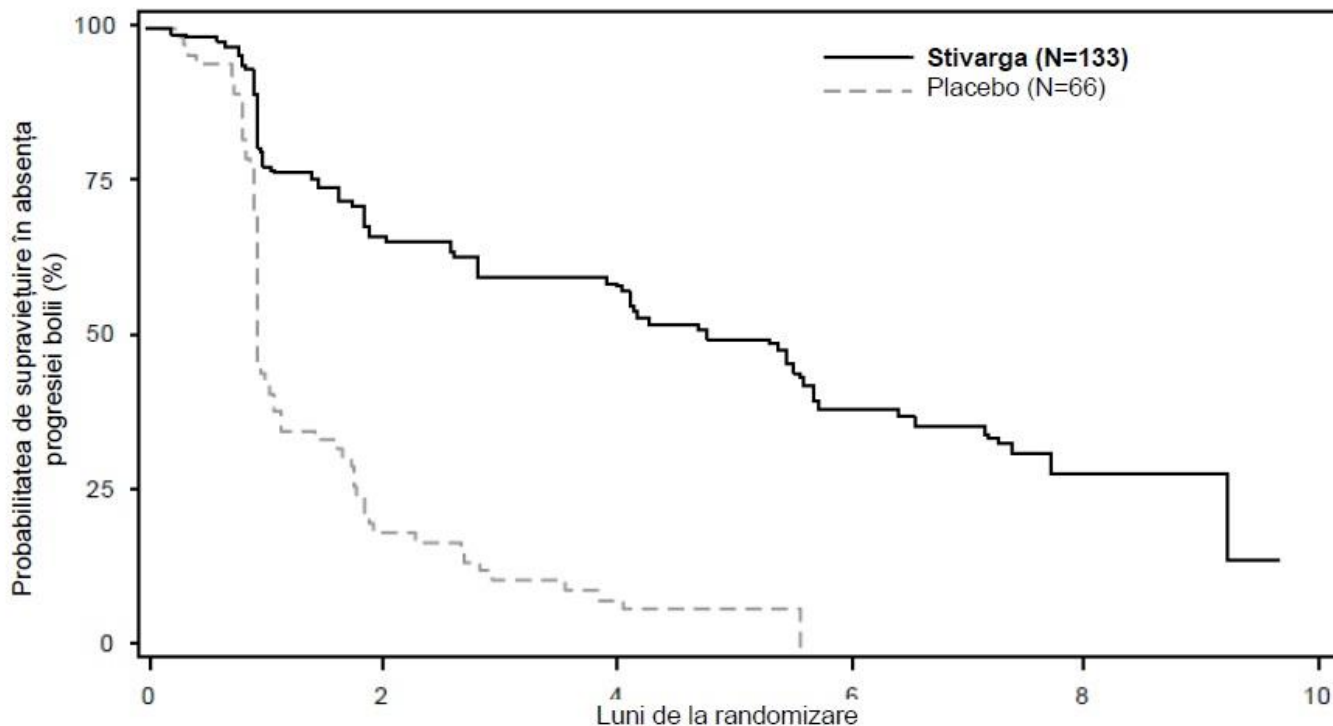
Parametru de eficacitate	Indice de Risc (HR)* (ÎI 95%)	Valoare p (unilaterală)	Mediana (ÎI 95%)	
			Stivarga plus BSC [§] (N=133)	Placebo plus BSC [§] (N=66)
PFS	0,268 (0,185, 0,388)	< 0,000001	4,8 luni (4,0; 5,7)	0,9 luni (0,9; 1,1)
TTP	0,248 (0,170; 0,364)	< 0,000001	5,4 luni (4,1; 5,7)	0,9 luni (0,9; 1,1)
OS	0,772 (0,423; 1,408)	0,199	NA**	NA**

§ - Cel mai bun tratament de susținere (BSC - Best Supportive Care).

* - Indice de risc (HR) < 1 în favoarea Stivarga.

** - NA: nu s-a atins.

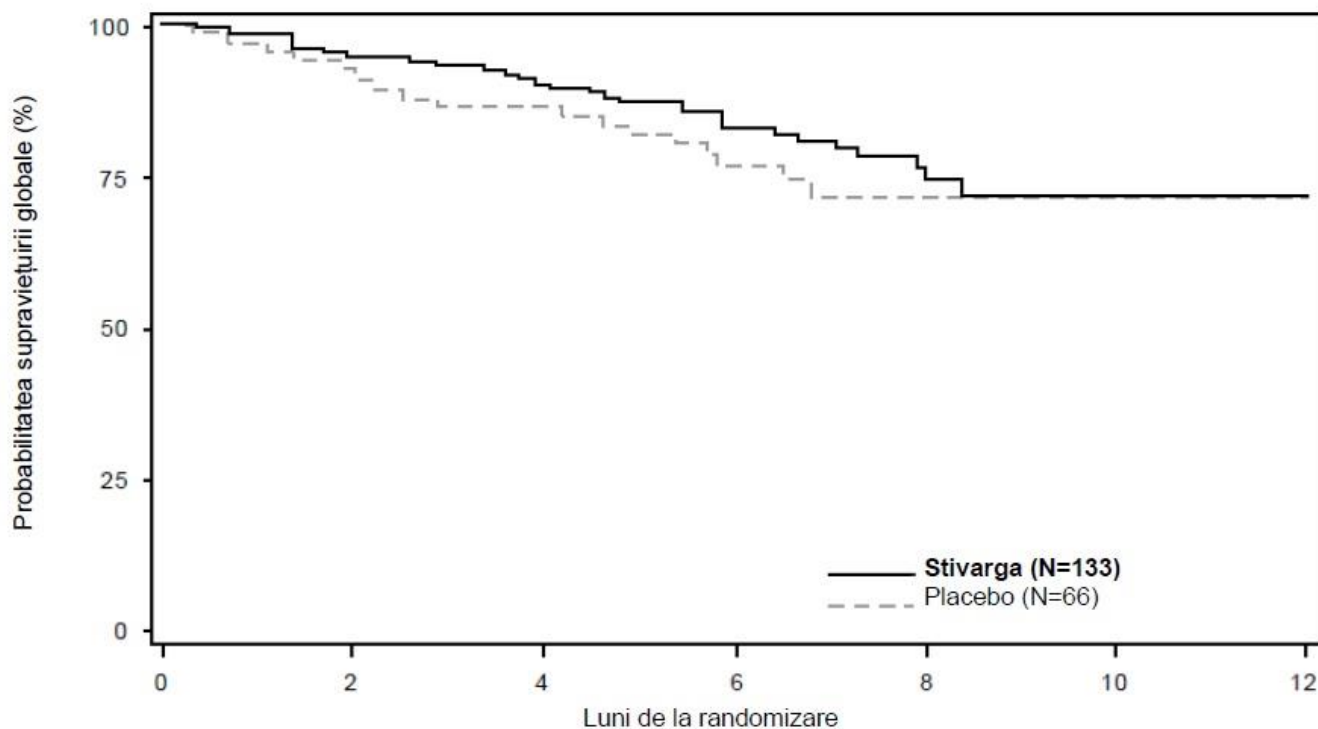
Figura 3: Curbele Kaplan-Meier cu privire la PFS



Pacienți cu risc
 Stivarga
 Placebo

82	72	27	9
12	5	0	0

Figura 4: Curbele Kaplan-Meier cu privire la OS



Pacienți cu risc	0	2	4	6	8	10	12
Stivarga	126	119	94	39	10	1	
Placebo	61	57	41	16	3	1	

Profilul de siguranță

Profilul global de siguranță al Stivarga se bazează pe datele provenite de la peste 4800 pacienți tratați în studiile clinice, incluzând datele dintr-un studiu de fază III controlat cu placebo, provenind de la 636 pacienți cu neoplasm colorectal metastazat (CCRM), 132 pacienți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) și 374 pacienți cu cacinom hepatocelular (CHC).

Profilul de siguranță al regorafenib din aceste studii a fost în concordanță cu rezultatele de siguranță obținute din studiul de faza III B, efectuat la 2872 pacienți cu neoplasm colorectal metastazat, a căror boală a progresat după tratamentul cu tratamentele standard.

Cele mai grave reacții adverse la medicament observate la pacienții cărora li s-a administrat Stivarga sunt afectare hepatică severă, hemoragie, perforație gastrointestinală și infecție.

Reacțiile adverse la medicament observate cel mai frecvent ($\geq 30\%$) la pacienții cărora li s-a administrat Stivarga sunt: durere, reacții cutanate mână-picior, astenie/fatigabilitate, diaree, scădere a apetitului alimentar și a aportului alimentar, hipertensiune arterială și infecții.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse la medicament raportate în studiile clinice la pacienții tratați cu Stivarga sunt prezentate în Tabelul 4. Acestea sunt prezentate conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și termenul MedDRA cel mai adecvat este utilizat pentru a descrie o anumită reacție și sinonimele acesteia și patologii asociate.

Reacțiile adverse la medicament sunt grupate în funcție de frecvențele acestora. Grupele de frecvență sunt definite prin următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$) și frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 4: Reacțiile adverse la medicament (RAM) raportate în cadrul studiilor clinice la pacienții tratați cu Stivarga

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Frecvență necunoscută
Infecții și infestări	Infecție*				
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)				keratoacantom/ Carcinom cutanat cu celule scuamoase	
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie Anemie	Leucopenie		Microangiopatie trombotică	
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții de hipersensibilitate		
Tulburări endocrine		Hipotiroidie			
Tulburări metabolice și de nutriție	Scădere a apetitului alimentar și a aportului alimentar	Hipopotasemie Hipofosfatemie Hipocalcemie Hiponatremie Hipomagneziemie Hiperuricemie Deshidratare			
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee Tremor Neuropatie periferică		Sindrom de encefalopatie posteroară reversibilă (PRES)	
Tulburări cardiace			Infarct miocardic Ischemie miocardică		
Tulburări	Hemoragie*		Crize hipertensive		Aneurisme și

vasculare	Hipertensiune arterială				disecții arteriale
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Disfonie				
Tulburări gastrointestinale	Diaree Stomatită Vărsături Greață Constipație	Disgeuzie Xerostomie Reflux gastro-esofagian Gastroenterită	Perforație gastrointestinală* Fistulă gastrointestinală Pancreatită		
Tulburări hepatobiliare	Hiperbilirubinemie Creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor		Afectare hepatică severă (incluzând insuficiență hepatică)*#		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Reacții cutanate mână-picior** Erupții cutanate tranzitorii	Alopecie Xerodermie Erupții cutanate exfoliative	Afectări ale unghiilor Eritem polimorf	Sindrom Stevens-Johnson Necroliză epidermică toxică	
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv		Spasme musculare			
Tulburări renale și ale căilor urinare		Proteinurie			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie/fatigabilitate Durere*** Febră Inflamații ale mucoaselor				
Investigații diagnostice	Scădere în greutate	Creșteri ale amilazemiei Creșteri ale lipazemiei Valori anormale ale Raportului Internațional Normalizat			

* - s-au raportat cazuri letale.

** - sindrom de eritrosesestezie palmo-plantară în terminologia MedDRA.

*** - Cel mai frecvent raportate tipuri de durere (≥10%) sunt durere abdominală și durere de spate.

- conform criteriilor privind leziunile hepatice induse de medicamente (DILI – drug-induced liver injury) ale grupului de lucru format din experți internaționali cu privire la DILI.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În majoritatea cazurilor de afectare hepatică severă, disfuncția hepatică a debutat în primele 2 luni de tratament și s-a caracterizat printr-un tipar hepatocelular de deteriorare, cu valori serice crescute ale transaminazelor >20xLSN, urmate de creșterea concentrațiilor plasmaticice ale bilirubinei. În cadrul studiilor clinice, s-a observat o incidență crescută de afectare hepatică severă cu evoluție letală la pacienții japonezi (~1,5%) tratați cu Stivarga, comparativ cu pacienții care nu sunt japonezi (<0,1%).

În cadrul studiilor clinice de fază III, controlate cu placebo, incidența globală a hemoragiilor a fost de 18,2% la pacienții cărora li s-a administrat Stivarga și de 9,5% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Majoritatea cazurilor cu hemoragie la pacienții tratați cu Stivarga au avut severitate ușoară până la moderată (gradul 1 și 2: 15,2%), în mod particular epistaxis (6,1%). Reacțiile letale la pacienții tratați cu Stivarga au fost mai puțin frecvente (0,7%) și au inclus reacții la nivel cerebral, respirator, gastrointestinal și genitourinar.

În cadrul studiilor clinice de fază III, controlate cu placebo, infecțiile au fost observate mai frecvent la pacienții tratați cu Stivarga, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (toate gradele: 31,6% față de 17,2%). Majoritatea cazurilor de infecții la pacienții cărora li s-a administrat Stivarga au avut severitate ușoară până la moderată (gradul 1 și 2: 23,0%) și au inclus infecții ale tractului urinar (5,7%), rinofaringită (4,0%), infecții fungice sistemice și muco-cutanate (3,3%), precum și pneumonie (2,6%). Reacții letale asociate cu infecția au fost observate mai frecvent la pacienții tratați cu Stivarga (1,0%), comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (0,3%) și au fost în principal evenimente respiratorii.

În cadrul studiilor clinice de fază III, controlate cu placebo, incidența globală a reacției cutanate mână-picior a fost mai mare la pacienții cărora li s-a administrat Stivarga, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (toate gradele: 51,4% comparativ cu 6,5% la pacienții cu CRC, 66,7% comparativ cu 15,2% la pacienții cu GIST și 51,6% comparativ cu 7,3% la pacienții cu CHC). Majoritatea cazurilor de reacție cutanată mână-picior la pacienții cărora li s-a administrat Stivarga au apărut în timpul primului ciclu de tratament și au avut severitate ușoară până la moderată (Gradul 1 și 2: 34,3% în cazul pacienților cu CCR, 44,7% în cazul pacienților cu GIST și 39,3% în cazul pacienților cu CHC). Incidența reacției cutanate mână-picior de gradul 3 a fost de 17,1% (în cazul pacienților cu CCR), 22,0% (în cazul pacienților cu GIST) și 12,3% (în cazul pacienților cu CHC). Incidența generală a reacției cutanate mână-picior (74,8% în cazul pacienților cu CCR, 88,2% în cazul pacienților cu GIST și 67,1% în cazul pacienților cu CHC) a fost mai mare la pacienții asiatici tratați cu Stivarga, comparativ cu alte populații. La populația asiatică, incidența reacției cutanate mână-picior de gradul 3 a fost de 20,5% în cazul pacienților cu CCR, de 23,5% în cazul pacienților cu GIST și 13,5% în cazul pacienților cu CHC.

În cadrul studiilor clinice de fază III, controlate cu placebo, incidența generală a hipertensiunii arteriale a fost mai mare la pacienții tratați cu Stivarga, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (29,6% comparativ cu 7,5% în cazul pacienților cu CRC, 60,6% comparativ cu 25,8% în cazul pacienților cu GIST și 31,0% comparativ cu

6,2% în cazul pacienților cu CHC). Majoritatea cazurilor de hipertensiune arterială la pacienții tratați cu Stivarga au apărut în timpul primului ciclu de tratament și au avut severitate ușoară până la moderată (Gradul 1 și 2: 20,9% în cazul pacienților cu CCR, 31,8% în cazul pacienților cu GIST și 15,8% în cazul pacienților cu CHC). Incidența hipertensiunii de Grad 3 a fost de 8,7% (în cazul pacienților cu CCR), 28,0% (în cazul pacienților cu GIST) și 15,2% (în cazul pacienților cu CHC). În cadrul studiului clinic la pacienții cu GIST s-a raportat un caz de hipertensiune arterială de gradul 4.

În cadrul studiilor clinice de fază III, controlate cu placebo, incidența totală a proteiuriei emergente la tratamentul a fost de 9,1% la pacienții tratați cu Stivarga, comparativ cu 1,9% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Dintre aceste evenimente, 35,6% în brațul cu Stivarga și 54,5% în brațul cu placebo au fost raportate ca nerecuperate / nerezolvate.

În cadrul tuturor studiilor clinice, evenimentele privind tulburările cardiace (toate gradele) la pacienții cărora li s-a administrat Stivarga s-au raportat mai frecvent (13,7% comparativ cu 6,5%) la pacienții în vârstă de 75 ani sau peste (N=410), comparativ cu pacienții cu vârsta sub 75 ani (N=4108).

Rezultate anormale ale analizelor de laborator

Valorile anormale ale analizelor de laborator rezultate în urma tratamentului, observate în cadrul studiului de fază III controlat cu placebo sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Valorile anormale ale analizelor de laborator rezultate în urma tratamentului, raportate în cadrul studiului de fază III controlat cu placebo la pacienții cu GIST (GRID)

Parametrul de laborator (în % din probele investigate)	GIST (GRID)			
	Stivarga plus BSC (n= 132)	Placebo plus BSC (n= 66)	Stivarga plus BSC (n=132)	Placebo plus BSC (n= 66)
	Gradul ^a		Gradul 3/4 %	
	Toate gradele %		Gradul 3/4 %	
Tulburări hematologice și limfatice				
Scădere a valorii hemoglobinei	75,0	72,7	3,0	1,5
Scădere a numărului de trombocite	12,9	1,5	0,8	1,5
Scădere a numărului de neutrofile	15,9	12,1	3,1	3,0
Scădere a numărului de limfocite	29,9	24,2	7,6	3,0
Tulburări metabolice și de nutriție				
Scădere a calcemiei	16,7	4,5	1,5	0
Scădere a potasemiei	20,5	3,0	3,0	0
Scădere a fosfatemiei	54,5	3,1	21,2	1,5
Tulburări hepatobiliare				
Creștere a bilirubinemiei	33,3	12,1	3,8	1,5
Creștere a valorilor serice ale ASAT	58,3	47,0	3,8	3,0
Creștere a valorilor serice ale ALAT	39,4	39,4	4,6	1,5
Tulburări renale și ale căilor urinare				
Proteinurie	59,2	52,5	3,1	3,4
Investigații diagnostice				
Creștere a valorilor INR*	9,3	12,5	1,6	4,7
Creștere a valorilor lipazemiei	14,4	4,6	0,8	0
Creștere a valorilor amilazemiei	-	-	-	-

a - Criteriile terminologice comune pentru evenimente adverse (CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events), Versiunea 3.0

* - INR (International Normalized Ratio); BSC - Cel mai bun tratament de susținere.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS (Haute Autorité de Santé)

Comisia de Transparență, prin avizul favorabil de rambursare aprobat la data de 7 octombrie 2015, a considerat că **beneficiul terapeutic** al tratamentului cu medicamentul cu DCI REGORAFENIBUM și DC STIVARGA 40 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică: „*STIVARGA este indicat în tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) nerezecabile sau metastatice care au progresat în timpul unui tratament anterior cu imatinib și sunitinib sau în caz de intoleranță la aceste tratamente*”, este **important**.

Luând în considerare eficacitatea sa demonstrată în termeni de supraviețuire fără progresie, dar neevaluabilă în termeni de supraviețuire globală, la pacienții cu scor ECOG 0 sau 1, dar cu o toxicitate semnificativă, și a absenței unei alternative terapeutice în acest stadiu al bolii, STIVARGA aduce o îmbunătățire minoră serviciului medical furnizat (ASMR IV) pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) nerezecabile sau metastatice care au progresat în timpul unui tratament anterior cu imatinib și sunitinib sau în caz de intoleranță la aceste tratamente.

Locul în strategia terapeutică:

Tratamentul de primă linie pentru GIST nerezecabil sau metastatic este imatinib (GLIVEC). Genotiparea tumorilor este recomandată pentru a ghida tratamentul. Reacțiile adverse apar la majoritatea pacienților, cel mai adesea de intensitate moderată și care se rezolvă în timpul tratamentului. Tolerabilitatea imatinibului este dependentă de doză. Cele mai frecvente trei efecte secundare sunt edemul, astenia și tulburările digestive.

Tratamentul de linia a doua în cazurile de progresie a bolii în urma rezistenței sau intoleranței la imatinib este sunitinib (SUTENT).

STIVARGA este un tratament de linia a treia pentru pacienții care au progresat sau nu răspund la tratamentul cu imatinib și sunitinib. Nu există alternative terapeutice autorizate în acest stadiu al bolii. Eficacitatea și tolerabilitatea medicamentului STIVARGA nu au fost evaluate în cazul pacienților cu scor ECOG > 1.

Până în prezent, în acest stadiu al bolii, pacienții erau tratați cu îngrijiri paliative sau erau incluși în studii terapeutice. Prin urmare, nu există un comparator clinic relevant în cazul tratamentului de linia a treia al GIST-urilor.

NICE (National Institute for Health and Care Excellence)

Conform ghidului de evaluare, TA488, publicat la data de 15 noiembrie 2017, Regorafenib este **recomandat** ca opțiune pentru tratamentul tumorilor stromale gastrointestinale nerezecabile sau metastatice la adulți ale căror afecțiuni au progresat sau care sunt intolerante la tratamentul anterior cu imatinib și sunitinib, **numai dacă**:

- starea lor de performanță conform Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) este între 0 și 1;
- compania îl furnizează în conformitate cu acordul comercial stabilit.

Profioniștii din domeniul sănătății ar trebui să ia în considerare orice dizabilități fizice, senzoriale sau de învățare, sau dificultăți de comunicare care ar putea afecta starea de performanță conform ECOG și să realizeze ajustările corespunzătoare.

Tratamentul actual pentru tumori stromale gastrointestinale nerezecabile sau metastatice, după progresia bolii sau intoleranța la tratamentul anterior cu imatinib și sunitinib, constă în îngrijire paliativă. Dovezile au demonstrat că în cazul persoanelor cărora li s-a administrat regorafenib, boala a progresat mai greu în comparație cu cei care au primit tratament paliativ. Cu toate acestea, există o anumită incertitudine în legătură cu durata de timp în care regorafenibul prelungește viața acestor persoane față de cei care primesc îngrijiri paliative.

Regorafenib îndeplinește criteriile NICE pentru a fi considerat un tratament de prelungire a vieții în fază terminală având o estimare adecvată a raportului cost – eficacitate pentru fiecare an de viață câștigat. Prin urmare, poate fi recomandat pentru utilizare în cadrul NHS.

De asemenea, regorafenib este recomandat doar pentru persoanele care au o stare de performanță conform ECOG între 0 și 1, deoarece în practica clinică, se așteaptă ca regorafenibul să fie utilizat doar la persoanele care au o stare de performanță conform ECOG între 0 și 1; există dovezi limitate pentru utilizarea sa la persoanele cu o stare de performanță de 2 sau mai mare.

SMC (Scottish Medical Consortium)

Avizul SMC 1031/15 din 13 aprilie 2015 prezintă următoarea concluzie: pentru indicația terapeutică „*tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastro-intestinale (GIST) nerezecabile sau metastatice care au progresat sau sunt intoleranți la tratamentul anterior cu imatinib și sunitinib*”, regorafenib (Stivarga®) este **acceptat** pentru utilizare în cadrul NHS Scotland.

Într-un studiu al pacienților cu GIST metastatice sau nerezecabile care au primit anterior tratament cu imatinib și sunitinib, tratamentul cu regorafenib a prelungit mediana supraviețuirii fără progresie cu 3,9 luni în comparație cu placebo. În studiu, au fost incluși adulții cu GIST metastatic sau nerezecabil, confirmați histologic, care au avut progresie obiectivă a bolii sau au fost intoleranți la imatinib, precum și progresie a bolii sub sunitinib. Pacienții aveau un bun status de performanță, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 sau 1, și o funcție hepatică, renală și a măduvei osoase adecvate. Pacienții trebuiau să aibă cel puțin o leziune măsurabilă conform Criteriilor de Răspuns și Evaluare în Tumorile Solide (RECIST), modificată pentru a fi specifică pentru GIST.

Avizul SMC ia în considerare beneficiile Schemelor de Acces pentru Pacienți (PAS) care îmbunătățesc cost-eficacitatea tratamentului cu regorafenib. Această recomandare depinde de disponibilitatea continuă a acestor PAS în NHS Scotland sau de prețurile de listă care sunt echivalente sau mai mici.

IQWIG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)

Pe site-urile oficiale ale autorităților de reglementare germane în domeniul medicamentului, IQWIG, nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului cu DCI REGORAFENIBUM și DC STIVARGA 40 mg comprimate filmate pentru indicația terapeutică: „*Stivarga este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST – GastroIntestinal Stromal Tumour) nerezecabile sau metastazate, care au prezentat progresie a bolii sau care nu au tolerat tratamentul anterior cu imatinib și sunitinib*”.

G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss)

Conform raportul G-BA publicat la data de 16 martie 2015 s-a evaluat existența unui beneficiu suplimentar al regorafenibului față de terapia de comparație adecvată (ACT) pentru indicația terapeutică: „*pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) nerezecabile sau metastatice care au progresat sau care sunt intoleranți la tratamentul anterior cu imatinib și sunitinib*”, conform autorizației de punere pe piață din 28 iulie 2014. Terapia de comparație adecvată pentru pacienții cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) nerezecabile sau metastatice este *cel mai bun tratament de susținere*.

“*Cel mai bun tratament de susținere*” (BSC) este definit ca terapia care asigură cel mai bun tratament de susținere posibil, specific pacientului, optimizat pentru a atenua simptomele și a îmbunătăți calitatea vieții.

Tumorile stromale gastrointestinale (GIST) sunt rezistente la chimioterapiile citotoxice, motiv pentru care chimioterapiile, precum și imatinibul și sunitinibul, nu fac, în general, parte din BSC.

Având în vedere că nu au fost prezentate, în totalitate, dovezile necesare conform secțiunii 35a, paragraful 1 propoziția 5 SGB V, **beneficiul suplimentar al regorafenibului în raport cu terapia de comparație adecvată nu este dovedit**.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentatul legal al deținătorul autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI REGORAFENIBUM și DC STIVARGA 40 mg comprimate filmate, având indicația terapeutică: „*Stivarga este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST – GastroIntestinal Stromal Tumour) nerezecabile sau metastazate, care au prezentat progresie a bolii sau care nu au tolerat tratamentul anterior cu imatinib și sunitinib*”, este **rambursat pentru indicația menționată în total în 23 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Croația, Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Suedia, Spania și Ungaria.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Tumorile stromale gastrointestinale (GIST) sunt cele mai comune neoplasme mezanchimale ale tractului gastro-intestinal (GI), care se prezintă în mod tipic la adulți peste vârsta de 40 de ani (vârsta medie 63 de ani) și numai rar la copii, în diferite regiuni ale tractului GI, cel mai frecvent stomacul sau intestinul subțire, dar și mai puțin frecvent în esofag, apendice, rect și colon.

GIST-urile pot fi asimptomatice sau pot prezenta diverse semne nespecifice, în funcție de localizarea și dimensiunea tumorii, cum ar fi lipsa poftei de mâncare, anemia, scăderea în greutate, oboseala, disconfortul abdominal sau senzația de plenitudine, greața, vărsăturile, precum și o masă abdominală, sânge în scaun și obstrucție intestinală. GIST-urile pot fi observate și în sindroamele familiale precum triada Carney și neurofibromatoza tip 1.

Pacienții cu GIST nerezecabile sau metastatice care au progresat sau sunt intoleranți la tratamentul anterior cu opțiuni de tratament standard (imatinib și sunitinib) au un prognostic slab și există opțiuni limitate de tratament suplimentar. Standardul actual de îngrijire este cel mai bun tratament de susținere (BSC), cu o estimare a *supraviețuirii generale sub 12 luni*. Impactul psihologic al cunoașterii prognosticului lor, combinat cu simptomele fizice, în special durerea și oboseala extremă, au un efect devastator asupra calității vieții pacienților și a familiilor lor.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/incetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Într-un studiu clinic de fază III (GRID), controlat cu placebo, dublu-orb, randomizat, multicentric, internațional, efectuat la pacienți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST), tratați anterior cu 2 inhibitori ai tirozin-kinazei (imatinib și sunitinib), Stivarga a fost comparat cu placebo la 199 de pacienți cu tumori stromale gastrointestinale care s-au răspândit sau erau inoperabile, și care au primit, de asemenea, cel mai bun tratament de susținere (BSC). BSC a inclus tratamente precum ameliorarea durerii, antibioticele și transfuziile de sânge care ajută pacientul, dar fără a trata cancerul. Studiul a arătat că Stivarga cu îngrijire de suport a fost eficient în prelungirea timpului în care pacienții au trăit fără ca boala lor să se agraveze. *Pacienții tratați cu Stivarga au trăit în medie 4.8 luni* fără ca boala lor să se agraveze, *comparativ cu 0.9 luni pentru pacienții care au luat placebo și BSC.*

Conform acestui studiu supraviețuirea mediană fără progresie a fost prelungită în grupul cu regorafenib (147 zile sau 4,8 luni, 95% CI = [122;173]) comparativ cu grupul placebo (28 zile sau 0,9 luni, 95% CI = [28;32]) adică un **câștig absolut de 119 zile sau 3,9 luni**: HR= 0,27; 95% CI = [0,19;0,39]; $p < 0,000001$. Timpul până la Progresia Bolii (TTP) a fost semnificativ mai lung la pacienții cărora li s-a administrat regorafenib plus BSC, decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo plus BSC, cu un indice de risc de 0,248 [Î 95% 0,170, 0,364] și o valoare mediană a TTP de 5,4 luni față de 0,9 luni ($p < 0,000001$). Indicele de risc (HR) pentru analiza OS (supraviețuire globală) a fost 0,772 (Î 95%; 0,423; 1,408; $p = 0,199$; valoarea mediană a OS nu a fost atinsă în cadrul niciunui dintre grupuri); la 85% dintre pacienții randomizați inițial în grupul cu administrare placebo s-a administrat tratament cu regorafenib după progresia bolii.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Conform informațiilor publicate pe site-ul www.orpha.net, tumorile stromale gastrointestinale (GIST), având codul ORPHA: 44890, prezintă o prevalență de 1-5/ 10.000 de persoane. Menționăm că *Orphanet* utilizează definiția europeană pentru boli rare, acestea fiind boli care nu afectează mai mult de 1 persoană din 2.000 din populația europeană, sau altfel spus nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane.

GIST-urile sunt rare (incidența anuală estimată la 1/100.000) și reprezintă între 1 și 3% din toate cancerelor gastrointestinale, dar constituie cele mai frecvente tumori mezenchimale gastrointestinale. Ele afectează în principal stomacul (50-60%) și intestinul subțire (30-35%), și mai rar colonul și rectul (5% din GIST-urile primare), și esofagul (< 1%).

Calculul costurilor terapiei – prezentat în scop informativ

Doza recomandată de regorafenib este de 160 mg (4 comprimate de 40 mg), administrată o dată pe zi, timp de 3 săptămâni, urmate de 1 săptămână fără tratament. Această perioadă de 4 săptămâni este considerată un ciclu de tratament.

Dacă se omite o doză, atunci aceasta trebuie administrată în aceeași zi, imediat ce pacientul își amintește. Pacientul nu trebuie să ia două doze în aceeași zi pentru a compensa doza uitată. În caz de vărsături după administrarea regorafenib, pacientul nu trebuie să utilizeze comprimate suplimentare.

Tratamentul trebuie să continue atât timp cât se observă un beneficiu sau până când apar efecte toxice inacceptabile. Pacienții cu indice de performanță (IP) ECOG egal cu 2 sau mai mare au fost excluși din studiile clinice. Datele provenite de la pacienți cu IP ECOG ≥ 2 sunt limitate.



Ajustări ale dozelor

Este posibil să fie necesară întreruperea administrării și/sau reducerea dozelor pe baza siguranței și a tolerabilității individuale. Modificările dozei trebuie efectuate treptat, cu câte 40 mg (un comprimat). Doza zilnică minimă recomandată este de 80 mg. Doza zilnică maximă este de 160 mg.

Mod de administrare

Stivarga se administrează pe cale orală.

Stivarga trebuie administrat la aceeași oră în fiecare zi. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă, după o masă ușoară care conține mai puțin de 30% grăsimi. Un exemplu de masă ușoară (cu un conținut lipidic scăzut) include 1 porție de cereale (aproximativ 30 g), 1 pahar cu lapte degresat, 1 felie de pâine prăjită cu gem, 1 pahar cu suc de mere și 1 ceașcă cu ceai sau cafea (520 calorii, 2 g grăsimi).

Având în vedere prevederile OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.2, Art.23:

Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici”, calculul costurilor terapiei se va efectua pentru o perioadă de **un an calendaristic**.

Luând în considerare cele de mai sus, costul terapiei per pacient pentru o perioadă de un an calendaristic este prezentat în tabelul 6.

Tabelul 6: Calculul costurilor terapiei

	Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	Nr. cicluri într-un an	Preț un an calendaristic (lei)
STIVARGA 40 mg comprimate filmate - cutie cu 3 flac. din PEID x 28 compr. film. (ambalaj multiplu)	11.610,08	52/4 = 13 cicluri	150.931,04

5. PUNCTAJ

Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
2.6. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) nu demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)	
3.1 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatriei cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	10
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
TOTAL	85

6. CONCLUZII

- Tumorile stromale gastrointestinale (GIST) sunt un tip de tumori ale țesutului moale care încep de obicei în celulele nervoase specializate din peretele stomacului, intestinelor sau rectului, cunoscute sub numele de celule interstițiale Cajal.
- GIST-urile sunt rare (incidența anuală estimată la 1/100.000) și reprezintă între 1 și 3% din toate cancerurile gastrointestinale, dar constituie cele mai frecvente tumori mezenchimale gastrointestinale. Ele afectează în principal stomacul (50-60%) și intestinul subțire (30-35%), și mai rar colonul și rectul (5% din GIST-urile primare), și esofagul (< 1%).
- Tratamentul standard al GIST-urilor non-metastatice localizate constă în excizia completă a leziunilor prin intervenție chirurgicală. În cazul GIST-urilor nerezecabile sau metastatice, imatinibul este tratamentul de referință în prima linie iar sunitinibul este tratamentul standard de a doua linie în caz de eșec datorat rezistenței sau intoleranței la tratamentul cu imatinib.
- La pacienții cu GIST metastatic și/sau nerezecabil, terapia țintită moleculară a fost centrul abordării terapeutice în ultimul deceniu. Încercările de a trata GIST-ul cu chimioterapie sistemică au fost nereușite, cu răspunsuri în mod tipic mai mici de 10% și asociate cu toxicități semnificative.
- STIVARGA (regorafibum) este un tratament de linia a treia pentru pacienții care au progresat sau nu răspund la tratamentul cu imatinib și sunitinib. Nu există alternative terapeutice autorizate în acest stadiu al bolii. Până în prezent, în acest stadiu al bolii, pacienții erau tratați cu îngrijiri paliative sau erau incluși în studii terapeutice.
- Eficacitatea și siguranța clinică ale Stivarga au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic de fază III (GRID), controlat cu placebo, dublu-orb, randomizat, multicentric, internațional, efectuat la pacienți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST), tratați anterior cu 2 inhibitori ai tirozin-kinazei (imatinib și sunitinib).
- În studiul pacienților cu GIST metastatice sau nerezecabile care au primit anterior tratament cu imatinib și sunitinib, tratamentul cu regorafenib a prelungit mediana supraviețuirii fără progresie cu 3,9 luni în comparație cu placebo.

În concluzie, conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI REGORAFENIBUM și DC STIVARGA 40 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică : „*Stivarga este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST – GastroIntestinal Stromal Tumour) nerezecabile sau metastazate, care au prezentat progresie a bolii sau care nu au tolerat tratamentul anterior cu imatinib și sunitinib*”, întrunește punctajul de **includere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, **SUBLISTA C, Secțiunea C2, P3: Programul național de oncologie.**

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI REGORAFENIBUM și DC STIVARGA 40 mg comprimate filmate** pentru indicația terapeutică: „*Stivarga este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST – Gastrointestinal Stromal Tumour) nerezecabile sau metastazate, care au prezentat progresie a bolii sau care nu au tolerat tratamentul anterior cu imatinib și sunitinib*”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Stivarga ([Stivarga, INN regorafenib \(europa.eu\)](#))
2. EPAR Stivarga ([Stivarga, INN-regorafenib \(europa.eu\)](#))
3. Aviz HAS ([STIVARGA PIC EI Avis2 CT14428 \(has-sante.fr\)](#))
4. NICE GUIDANCE ([Regorafenib for previously treated unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours \(nice.org.uk\)](#))
5. SMC ADVICE 1031/15 ([In Confidence \(scottishmedicines.org.uk\)](#))
6. Decizie G-BA ([Benefit assessment method for the active ingredient regorafenib \(new indication: gastrointestinal stromal tumors\) - Federal Joint Committee \(g-ba.de\)](#))
7. Orphanet (<https://www.orpha.net/en/drug/substance/331088?name=STIVARGA>)
8. NORD (<https://rarediseases.org/rare-diseases/gastrointestinal-stromal-tumors/>)
9. Ghiduri ESMO ([Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆ \(annalsofoncology.org\)](#))
10. Ghiduri NCCN ([NCCN Guidelines for Patients: Gastrointestinal Stromal Tumors \(GIST\)](#))

Raport finalizat in data de: 14.05.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu